



Grado en Medicina

Evolución del consumo de antibióticos en el Departamento de Salud de Castellón

Autora: Coral Sánchez Traver

Tutora: María José Monedero Mira

Medicina Familiar y Comunitaria
DSCS

Castellón
Mayo
2018



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG)- MEDICINA

EL/LAPROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: *EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE CASTELLÓN.*

ALUMNO/A:

DNI: *18936992B*

PROFESOR/A TUTOR/A:

Fdo (Tutor/a): *María José Bonedra Ruiz*

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ÍNDICE

RESUMEN	4
EXTENDED SUMMARY	6
INTRODUCCIÓN	12
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	20
ANTIBACTERIANOS DE USO SISTÉMICO (J01)	20
CONSUMO RELATIVO POR SUBGRUPOS EN EL DSCS	21
ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS, PENICILINAS (J01C)	25
AMOXICILINA (J01CA)	25
AMOXICILINA – CLAVULÁNICO (J01CA)	26
PENICILINAS SENSIBLES A BETALACTAMASA (J01CE)	26
OTROS ANTIBACTERIANOS BETALACTÁMICOS (J01D)	27
CEFIXIMA: J01DD Cefalosporina de tercera generación	28
CEFUROXIMA: J01DC Cefalosporina de segunda generación	28
CEFDITORENO: J01DD Cefalosporina de tercera generación	29

MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS Y ESTREPTOGRAMINAS (J01F).....	30
CLARITROMICINA (J01FA)	31
AZITROMICINA (J01FA)	31
QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS (J01M).....	32
CIPROFLOXACINO (J01MA)	33
NORFLOXACINO (J01MA).....	34
LEVOFLOXACINO (J01MA)	34
MOXIFLOXACINO (J01MA).....	34
OTROS ANTIBACTERIANOS (J01X).....	36
FOSFOMICINA.....	36
INDICADOR DE CALIDAD DEL CONSUMO: (J01_B/N).....	37
ENCUESTA	38
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	48
AGRADECIMIENTOS	48
BIBLIOGRAFÍA.....	49
ANEXOS	55

RESUMEN

Objetivos: El consumo elevado de antibióticos conlleva un aumento en la aparición de bacterias resistentes, estamos ante un grave problema de salud pública que anticipa un número creciente de muertes por falta de tratamientos antimicrobianos con garantías. El siguiente estudio ecológico descriptivo se propone analizar la calidad y la cantidad de los antibióticos recetados en el Departamento de Salud de Castellón durante los años 2010-2016. Asimismo, son evaluadas las diferencias encontradas con el patrón de consumo Español durante los mismos años.

Métodos: Son seleccionadas las recetas con cargo al Sistema Nacional de Salud (SNS) entre los años 2010-2016. La variable principal a estudio es el consumo de los diferentes grupos de antibacterianos en DHD (Dosis Diaria Definida por cada 1000 habitantes/día). Los datos fueron analizados de forma descriptiva obteniendo las tendencias de consumo durante el periodo a estudio.

Resultados: Se observa un consumo cuantitativo elevado en el DSCS a pesar de situarse por debajo de la media española. Destaca un consumo relativo elevado de cefalosporinas, macrólidos y quinolonas. Las prescripciones de amoxicilina-clavulánico superan al resto de penicilinas.

Conclusiones: Es necesario concienciar a la población y a los profesionales sobre el gran impacto del mal uso de antibacterianos. Los informes de consumo de antibióticos en los diferentes Departamentos de Salud suponen un *feedback* para los profesionales que ha demostrado contribuir al uso racional de los antibióticos disminuyendo así su impacto en la población.

Palabras clave: Antibióticos • Tendencia de consumo • Resistencia bacteriana • DSCS • DHD.

ABSTRACT

Objectives: High antibiotic consumption leads to emergence of resistant bacteria, this supposes a serious public health problem that anticipates an increasing number of deaths, as a result of the lack in antimicrobial treatments with guarantees. The following descriptive ecological study aims to analyze the quality and quantity of prescribed antibiotics in Castellón Health Department during 2010-2016. In addition to the differences found with Spanish consumption pattern during the same years are evaluated.

Methods: The recipes are selected from the National Health System between 2010-2016. The main variable is the different antibacterial groups consumption in DHD (defined daily dose per 1000 inhabitants per day). Data are analyzed descriptively, obtaining consumption trends during the study period.

Results: High quantitative consumption is observed in the DSCS despite being under Spanish average. There is a high relative consumption of cephalosporins, macrolides and quinolones. Amoxicillin-clavulanic prescriptions exceed the rest of penicillins.

Conclusions: It is necessary to raise awareness among the population and professionals about the great impact of misuse of antibacterial agents. Antibiotic consumption reports in the different Health Departments suppose a feedback for the professionals and has demonstrated contribution to rational antibiotic use reducing its impact in the community.

Keywords: Antibacterial agent • Consumption trend • Bacterial resistance • DSCS • DHD.

EXTENDED SUMMARY

Antibiotic resistance is a major public-health problem worldwide, in 2050 bacterial infections could kill 10 million people, becoming the first cause of death on the planet. Currently in Spain there are 2800 deaths every year due to antimicrobial resistance. Better control of the consumption is necessary, as well as antibacterial quality prescriptions, as a new resistance may emerge as a consequence.

Antibiotics have ecological effects, their consumption is increasingly being recognised as the main cause of emerging resistance affecting the whole population, and becoming a serious public health issue. There has been an increase in Spain surpassing, in some cases, the European average. A solution to this issue, would be to raise awareness on rational use of antibiotics among professionals, politicians and patients. Many doctors claim that they prescribe antibiotics as a result of lack of time or patient pressure.

The highest rates of antibiotic prescriptions for systemic use are in primary care. Respiratory tract infection is the most common indication. High percentage of prescriptions are unnecessary and it can even endanger patients. Appropriate antibiotic prescription in Primary Health care is the first step for optimum antibiotic use and has the potential impact of reducing resistant microorganisms generated by excessive use. Almost half of the Spanish population affirm that they have taken antibiotics in the last year.

This study shows antibiotic quality and quantity prescriptions in the Health Department in Castellón (DSCS). We study the consumption evolution pattern between the years 2010-2016. The analyzed data was extracted from the GAIA, pharmaceutical information system conceived as an integral manager of the Pharmaceutical Benefit in the Valencian Community.

This is a descriptive ecological study of the Social Security antibiotics dispensation through official prescription. This study includes antibacterials for systemic use consumption (J01) during the years 2010-2016. The main variable to study is the antibiotic consumption

measured in DHD. We study general J01 consumption as well as different sub-groups and active principles consumption.

Penicillins, cephalosporins, macrolides and quinolones were studied. Other significant substances like some cephalosporins (cefixime, cefuroxime and cefditoren), clarithromycin, azithromycin, norfloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin, amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid and beta lactamase sensitive penicillins were studied too. An anonymous antibacterial rational use survey was answered by sixth-year medical students at the Jaime I University.

General systemic antibiotic consumption (J01) in the DSCS remained stable around 18.6DHD during 2010-2016, without significant increase and below Spanish average (21.04 DHD).

Regarding the quality of prescriptions, a positive outcome in the DSCS was observed. There is a progressive increase on penicillins sensitive to beta lactamase consumption. Despite this, an increase in several active substances classified into WHO WATCH subgroup (antibiotics with high resistance potential, limited to a specific number of indications) consumption was observed. Cefditoren (third generation cephalosporin) consumption in DSCS is higher than Spanish; an increase in clarithromycin prescriptions in the last three years was observed, even surpassing Spanish consumption; a significant increase trend in azithromycin consumption and an increase in norfloxacin, levofloxacin and fosfomycin consumption, the latter one classified in the RESERVE subgroup.

The most consumed subgroup in the DSCS and Spain are beta-lactams (J01C) their consumption assume more than 50% of antibiotic prescriptions. High amoxicillin-clavulanic acid consumption is observed both in Spain and in DSCS, where 80% more than amoxicillin, this is indicative of poor quality prescription. In second and third place, we find quinolones (J01M) and macrolides (J01F) consumption, respectively, followed by cephalosporins (J01D). In the DSCS these three subgroups of antibacterials suppose approximately 34% of total prescriptions. Cephalosporins and quinolones consumption in the DSCS is higher than Spanish consumption. The prescriptions are concentrated in second generation cephalosporins which have, smaller spectrum than third or fourth generation, such as cefuroxime, in which we see a

clear increase in the department under study. Macrolide prescriptions exceed those found in Spain. Quinolones consumption in the DSCS remain stable and below the Spanish prescriptions. There is a significant upward trend in levofloxacin and norfloxacin consumption, as well as a marked decrease in moxifloxacin prescriptions. Fosfomycin, classified in the RESERVE subgroup proposed by the WHO. Its consumption shows an abrupt increase of more than double in 2011 compared to the previous year.

Drug consumption monitoring is a key point in the inappropriate drug use control. These actions must be strategically designed and their impact adequately quantified in relation to quantitative and qualitative consumption variations, the clinical patients response and resistance prevalence. Multifaceted coordinated interventions must be used in order to reduce the inappropriate prescription of antibiotics in the community. The audit on the quality of antibiotic prescription and individual prescription data communication to physicians increases the adherence to prescription guidelines and improves the global prescription, data extracted from this study could contribute in these audits.

Antibiotic consumption in the DSCS show high number J01 prescriptions although slightly below than the ones found in Spain. However, in this study we have observed data that lack of quality groups with great impact prescriptions, such as cephalosporins, macrolides and quinolones. The antibiotic consumption reports in different departments are necessary for the implementation of Antibiotic Optimization Programs.

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

<i>Fig. 1. En la parte superior vemos el consumo general de antibacterianos de uso sistémico (J01) en el Departamento de Salud de Castellón. En la parte inferior es representada la relación entre el consumo español y el consumo en el DSCS durante 2010-2016.</i>	<i>21</i>
<i>Fig. 2. Consumo relativo de cada subgrupo sobre el total de DHD de Antibacterianos de uso sistémico (J01) prescritas en el DSCS durante 2010-2016.</i>	<i>22</i>
<i>Fig. 3. Tendencias de consumo medido en DHD en los subgrupos más significativos entre 2010 y 2016. En la parte superior se encuentran los antibacterianos betalactámicos con un consumo que oscila entre 10 y 14 DHD y en la parte inferior los que muestran un consumo por debajo de 2.5 DHD.</i>	<i>23</i>
<i>Fig. 4. Datos de consumo comparados entre DSCS y España en los diferentes subgrupos más significativos durante los años 2010-2016.</i>	<i>24</i>
<i>Fig. 5. Tendencia de consumo (DHD) de penicilinas en el DSCS durante los años 2010-2016</i>	<i>27</i>
<i>Fig. 6. Tendencias de consumo (DHD) en el DSCS de las cefalosporinas más significativas: cefixima, cefuroxima y cefditoreno, durante los años 2010-2016.</i>	<i>30</i>
<i>Fig. 7. Tendencias de consumo (DHD) de azitromicina y claritromicina durante los años 2010-2016.</i>	<i>32</i>
<i>Fig. 8. Tendencias de consumo (DHD) de las quinolonas antibacterianas durante los años 2010-2016.</i>	<i>35</i>
<i>Fig. 9. Tendencias de consumo (DHD) de fosfomicina en el DSCS durante los años 2010-2016. Así como representación del consumo en España durante los años 2014-2016.</i>	<i>37</i>
<i>Fig. 10. Representación del consumo global de antibacterianos de uso sistémico durante 2010-2016.</i>	<i>58</i>

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Código del subgrupo	Nombre del subgrupo	Principios activos estudiados
J01A	Tetraciclinas	Doxiciclina, minociclina, tetraciclina.
J01B	Anfenicoles	
J01C	Antibacterianos betalactámicos, penicilinas	Amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, ampicilina, bencilpenicilina, bencilpenicilina (sódica-procaína-benzatina), fenoximetilpenicilina+bencilpenicilina (sódica+benzatina), cloxaciclina, fenoximetilpenicilina.
J01D	Otros antibacterianos betalactámicos	<ul style="list-style-type: none"> • Aztreonam • Cefalosporinas de 1ª generación (J01DB): cefadroxilo, cefalexina, cefazolina. • Cefalosporinas de 2ª generación (J01DC): cefaclor, cefonicid, cefoxitina, cefuroxima. • Cefalosporinas de 3ª generación (J01DD): cefditoreno, cefixima, cefotaxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftriaxona.
J01E	Sulfamidas y trimetropima	Cotrimoxazol, sulfadiazina, trimetoprim.
J01F	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	Azitromicina, claritromicina, clindamicina, eritromicina, espiramicina, josamicina, lincomicina, midecamicina, roxitromicina, telitromicina.
J01G	Aminoglucósidos antibacterianos	Amikacina, gentamicina, tobramicina.
J01M	Quinolonas antibacterianas	Levofloxacino, norfloxacino, ciprofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino, pipemidico ácido.
J01R	Combinaciones de antibacterianos	Espiramicina+metronidazol
J01X	Otros antibacterianos	Fosfomicina, fosfomicina-trometamol, fusídico ácido, nitrofurantoína, tinidazol, vancomicina.

Abreviatura	Significado
DDD	Dosis diaria definida
DHD	Dosis diarias definidas (DDD) por mil habitantes/día
DSCS	Departamento de salud de Castellón
ESAC	Red europea de vigilancia de consumo de antibióticos
J01	Antibacterianos para uso sistémico
J01CA	Penicilinas de espectro ampliado
J01CE	Penicilinas sensibles a betalactamasa
J01CF	Penicilinas resistentes a betalactamasas
J01CR	Combinaciones de penicilinas, incluyendo inhibidores de la betalactamasa
J01DB	Cefalosporina de primera generación
J01DC	Cefalosporina de segunda generación
J01DD	Cefalosporina de tercera generación
J01FA01	Eritromicina
J01XX01	Fosfomicina
PRAN	Plan Nacional Resistencia Antibióticos
PROA	Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son los únicos fármacos con efectos ecológicos, su administración puede contribuir a la aparición y diseminación de cepas resistentes que afecten a toda la población (1,2,3). Estas resistencias reducen el margen terapéutico e incrementan tanto la morbimortalidad como el coste sanitario (4). Esto no solo es efecto si no también causa de aumento del consumo de antibióticos (2). Una vez que las resistencias han sido adquiridas y diseminadas el proceso no se puede revertir.

La aparición de nuevas bacterias multirresistentes hace necesaria la investigación de nuevos antibióticos capaces de combatir las infecciones. Un informe reciente de la OMS revela que el desarrollo clínico de nuevos antibióticos sigue siendo insuficiente para hacer frente al gran número de cepas resistentes (5). El análisis del ECDC (Centro Europeo para la prevención y control de enfermedades), en el año 2009, estimó que las infecciones causadas por bacterias resistentes son responsables de aproximadamente 25.000 muertes anuales en Europa, cifra que sigue en aumento (6). Esta situación se ha denominado “crisis antibiótica”, se considera el preludio de una “era postantibiótica” en la que se anticipa un número creciente de muertes de pacientes por falta de disponibilidad de tratamientos antimicrobianos con garantías (1).

En 1995 se alcanza el máximo histórico de consumo en España con 23.1 DHD, sin incluir el consumo sin receta, lo cual podría aumentar las cifras hasta un 30% (7,2). Tras este pico de consumo se produce un descenso mantenido en las prescripciones hasta el año 2004, año en el que comienza un nuevo ascenso (8,9). El grupo de antibióticos más consumido es el de betalactámicos (6,8).

Las resistencias bacterianas en España generalmente también siguen en aumento, mostrando un incremento significativo en *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Se sitúa por encima de la media europea en el porcentaje de cepas no sensibles de *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* meticilin resistente, donde se encuentra en octavo lugar con un 23.5% (10).

Las tasas de fracaso del tratamiento antibiótico aumentaron más del 10% desde el año 1991 al año 2012 (11). Ante un problema de resistencia podemos enfrentarnos a esta de tres formas distintas: aumentando la concentración del antibiótico, empleando antibióticos nuevos y mejores o con el uso juicioso de los antibióticos disponibles. A pesar de esto, la solución al problema se dificulta cuando percibimos la resistencia bacteriana únicamente como un estímulo a la investigación, relegando así la respuesta humilde y útil del empleo racional de los antibióticos ante el atractivo de nuevos y más poderosos antibióticos. Es querer apagar un incendio con gasolina (12).

En Atención Primaria se prescriben el 80-90% de los antibióticos, de los cuales alrededor del 85% van destinados al tratamiento de infecciones respiratorias seguidas de las infecciones de orina y gastroenteritis (7). En un estudio realizado en Cataluña en el área de Medicina de Familia durante el año 2005 se estimó que el 70% de los pacientes no precisaban, según las guías clínicas, el tratamiento antibiótico prescrito. La bronquitis aguda muestra casi un 80% de receta inapropiada (13).

Estamos ante un grave problema de salud pública, pero, ¿Quién tiene la responsabilidad? ¿Quién tiene que actuar? Muchos médicos afirman que recetar antibióticos bajo la demanda de los pacientes reduce la carga de trabajo a corto plazo, siendo conscientes del aumento de la misma a largo plazo. Este hecho resulta en una asociación por parte del paciente de dichos fármacos con su recuperación, aumentando así su demanda. Los médicos estamos creando un arma que nos golpeará en el futuro. Muchos de los profesionales aceptan la prescripción “no científica” por razones como por ejemplo: la falta de tiempo, presión por parte de los pacientes, preocupaciones médico-legales, miedo a perder pacientes...(14)

A pesar de que la venta de antibióticos sin receta es una práctica ilegal en España, esto no está castigado, por lo que la dispensación depende en gran medida de la actitud individual del farmacéutico. Hasta un 64.7% de los farmacéuticos afirman que venden antibióticos sin prescripción médica, la mayoría de veces por indiferencia (15).

En lo que a los pacientes concierne, hasta 1/3 de los que acude al médico por un dolor de garganta tiene claras expectativas de recibir tratamiento antibiótico ya que ven estos fármacos

como una opción fácil y sin complicaciones. A pesar de esto, afirman que aceptarían la no-prescripción si el médico explicase por qué no estaba indicado dicho tratamiento (12).

Un tercio de los europeos afirma que ha tomado antibióticos en el último año. España supera con creces estos resultados llegando hasta casi la mitad de consumidores (47%) (16). Se ha observado una concentración del consumo mayoritariamente en dos grupos de edad: pacientes mayores de 60 años con un mayor consumo de quinolonas y menores de 9 años con un alto consumo de macrólidos. Los posibles efectos adversos aumentan, así como su gravedad (17). Se ha observado una asociación estadísticamente significativa con la percepción del estado general y con el sexo, siendo más común el consumo en las mujeres (3, 11).

Es necesaria la formación de los médicos, de los futuros profesionales y la concienciación del resto de la población. Incluso en los países más avanzados como en la Universidad de Limburg (Países Bajos) solo un 5% del tiempo de la formación de los estudiantes de medicina se dedica a la terapéutica farmacológica. Además la formación continuada de los profesionales depende casi enteramente de la industria farmacéutica, lo cual crea un gran sesgo en la formación de los mismos (12). La educación de la sociedad es un punto muy importante para el abordaje del consumo de antibióticos puesto que influye en la práctica diaria del profesional (14).

Actualmente está en vigor el PRAN (Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos), un plan estratégico y de acción aprobado en 2014 cuyo objetivo es reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos (18, 19).

OBJETIVOS

Este trabajo pretende estudiar la calidad y la cantidad de los antibióticos recetados en el Departamento de salud de Castellón (DSCS). Se analizará la evolución del patrón de consumo entre los años 2010-2016, con la finalidad de contribuir a un mejor conocimiento sobre las tendencias de uso de antibióticos en el DSCS. Asimismo evaluaremos las diferencias de los datos analizados en la región a estudio con los obtenidos a nivel español. Esto permitirá crear

planes estratégicos diseñados y medir su impacto adecuadamente cuantificado en relación a variaciones cuantitativas y cualitativas del consumo. También tenemos como objetivo recoger datos sobre el conocimiento tanto del consumo antibiótico como de las resistencias bacterianas en estudiantes cursando el último año de Grado en Medicina en la Universidad Jaime I. Gracias a los datos obtenidos podremos obtener resultados sobre la formación con respecto al tema tratado y sobre el uso de antibióticos entre los alumnos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio ecológico descriptivo de la dispensación con receta oficial de la Seguridad Social (SS) de antibacterianos para uso sistémico (J01) en el Departamento de Salud de Castellón, durante los años 2010-2016. Todos los antibióticos evaluados fueron sistémicos con independencia de la vía de administración.

Población de estudio

Es englobada la población perteneciente al Departamento de Salud de Castellón. Son seleccionadas las recetas con cargo al Sistema Nacional de Salud en dicho departamento entre los años 2010-2016. El consumo en DHD no tiene en cuenta variables como el sexo o la edad de los pacientes, refiriéndose así pues, a la población general. La población con derecho a prestación farmacéutica con cargo a la Seguridad Social en Diciembre de 2016, fecha en la que se realiza la extracción de los datos, fue de 260.000 personas.

Definición operativa de variables

La variable principal a estudio es el consumo de antibióticos medido en DHD del total de antibacterianos para uso sistémico (J01), así como en los diferentes subgrupos y principios activos seleccionados. Se trata de una variable cuantitativa continua. La OMS recomienda expresar el consumo de antibióticos en Dosis Diarias Definidas (DDD) por 1000 habitantes y día (DHD). Se define DDD como la unidad técnica de medida que corresponde a la dosis de mantenimiento en la principal indicación para una vía de administración determinada en adultos. Proporciona información sobre las tendencias en el consumo de medicamentos y permite hacer comparaciones entre los distintos grupos de población, países... Las DDD son establecidas por la OMS y publicadas en la web de *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. Las cifras oficiales de población se obtienen del Instituto Nacional de Estadística. El sistema de clasificación utilizado es el código ATC (Sistema de clasificación

anatómica, terapéutica y química), Sistema internacional instituido por la Organización Mundial de la Salud.

Se estudia el consumo general en DHD de J01. De los 9 subgrupos terapéuticos del grupo J01 se consideraron 5 subgrupos: el subgrupo C (penicilinas), el subgrupo D (cefalosporinas), el subgrupo F (macrólidos), el subgrupo M (quinolonas) y el subgrupo X (otros antibacterianos), por ser los más significativos. Asimismo se consideró ampliar el estudio analizando el consumo de algunos de los principios activos representativos dentro de los subgrupos anteriormente citados como son: cefixima, cefuroxima o cefditoreno dentro del grupo de cefalosporinas; claritromicina y azitromicina dentro del grupo de los macrólidos; norfloxacin, levofloxacin, moxifloxacin y ciprofloxacino dentro del grupo de las quinolonas; amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y penicilinas dentro del grupo de betalactámicos y finalmente el consumo de fosfomicina.

Obtención de los datos a estudio

Castellón

Se solicita información sobre consumo de antibióticos a la Gerencia y Dirección de Atención primaria del DSCS, fueron solicitados los siguientes datos: consumo en DHD de todos los antibacterianos para uso sistémico J01 en el Departamento de salud de Castellón con cargo en el Sistema Nacional de Salud desde el año 2010 al año 2016, así como el consumo desglosado por subgrupos y principios activos. La información fue obtenida gracias a la colaboración del Servicio de Farmacia de Atención Primaria de Castellón. Los datos analizados fueron extraídos del GAIA, sistema de información farmacéutica concebido como gestor integral de la Prestación farmacéutica en la Comunidad Valenciana. Se excluye por tanto el consumo con recetas privadas, el consumo ilegal sin receta (automedicación) y el consumo de los pacientes ingresados en el Hospital.

España

Los datos de consumo español sobre los diferentes subgrupos estudiados fueron extraídos de la base de datos interactiva ESAC-Net (Red Europea de Vigilancia de Consumo de Antimicrobianos), la cual proporciona datos de referencia europeos sobre el consumo de antimicrobianos. Fue seleccionado el consumo en el sector extrahospitalario. Los informes de la base de datos se proporcionan a través del Sistema Europeo de Vigilancia (TESSy). Con respecto a los datos españoles desagregados en principios activos, estos fueron obtenidos a través de la página web del PRAN (Plan Nacional Resistencia Antibióticos) donde encontramos los mapas de consumo en Atención Primaria con receta oficial desde el año 2014 hasta el año 2016.

Tipo de análisis estadístico

El consumo (DHD) fue analizado de forma descriptiva. En primer lugar se analizó el consumo en relación a los años del estudio, obteniendo los patrones y tendencias de prescripción en un periodo de 7 años. Se calcula la media general, por subgrupo y por principio activo como medida de tendencia central. Así como la desviación estándar como medida de dispersión. Se calcula además el promedio anual de cambio junto con el cambio absoluto/relativo para estudiar la tendencia de consumo. La existencia de una tendencia significativa o no se analiza a través del modelo de regresión lineal, método estadístico que permite cuantificar una relación de dependencia entre variables cuantitativas. Para realizar el contraste de medias entre las dos poblaciones a estudio como son Castellón y España se utiliza la prueba t-student para medias de dos muestras emparejadas.

El procesamiento de datos y el análisis estadístico se realizó utilizando Excel, los datos fueron obtenidos a través de tablas dinámicas tanto de los subgrupos antibióticos como de los diferentes principios activos incluidos en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Aspectos éticos

Solicitamos datos de consumo anonimizados, no hay información ni del médico prescriptor ni de las personas a las que se les prescribe el antibiótico, por tanto no ha tenido que pasar el estudio por el CEI ni por el CEIM.

Encuesta

Encuesta realizada a los alumnos de 6º curso en Grado de Medicina en la Universidad Jaime I (UJI). Se realiza una encuesta de 13 preguntas inspiradas en bibliografía preexistente de cuestionarios sobre el consumo de antibióticos similares dirigidos a profesionales de la salud y a estudiantes (40, 41, 42, 43).

Dicha encuesta se desarrolló durante el curso 2017/2018. Se distribuyó únicamente a estudiantes de Sexto de Medicina de la UJI obteniendo un tamaño muestral de 61 encuestas completadas. La encuesta fue anónima y voluntaria. Las preguntas hacen referencia a los conocimientos de los alumnos sobre el uso de los antibióticos, resistencias, opinión sobre la formación y datos del consumo propio. Se obtienen variables cualitativas dicotómicas. El análisis de los resultados se realiza a través de Excel obteniendo el porcentaje de respuestas verdaderas o afirmativas y de respuestas falsas o negativas con respecto al total de encuestados.

RESULTADOS

ANTIBACTERIANOS DE USO SISTÉMICO (J01)

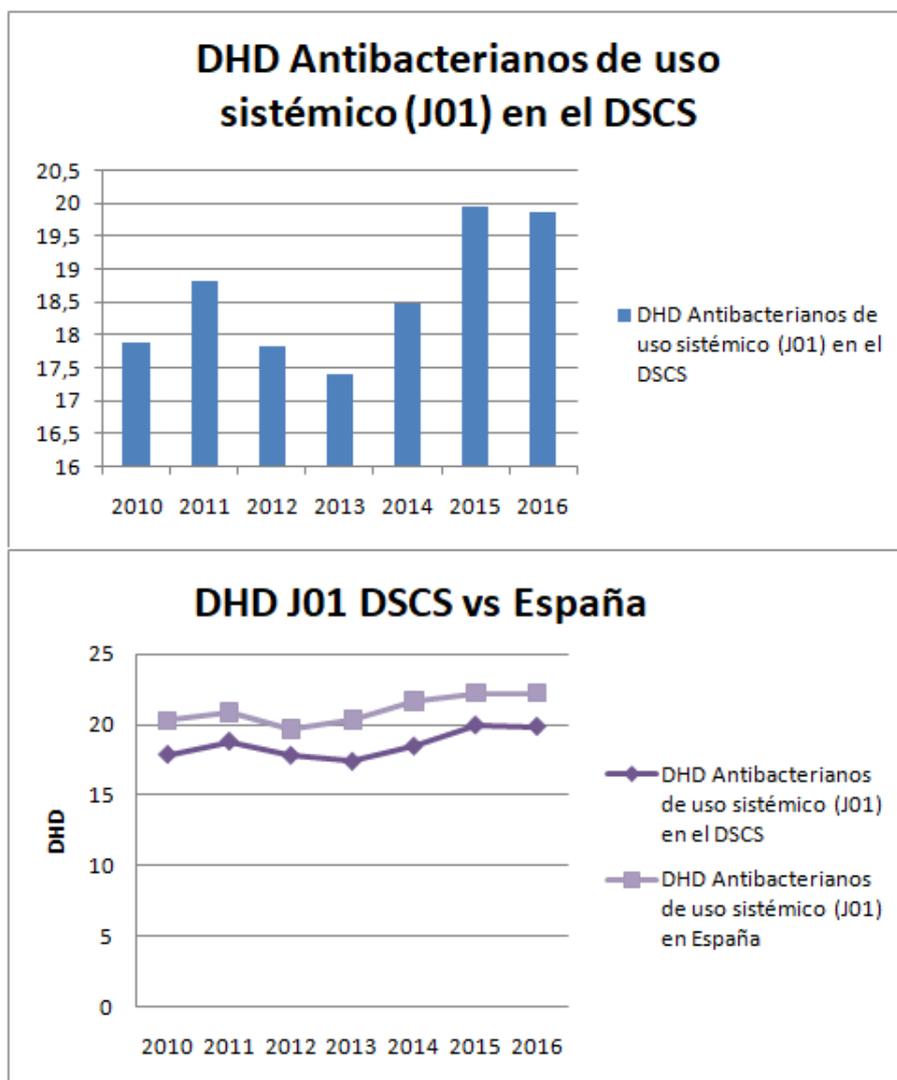
El consumo medio de antibióticos en el DSCS a cargo del Sistema Nacional de Salud entre 2010-2016 ha sido de 18.6 DHD con su máximo en el año 2015 (19.94 DHD) y el mínimo (17.40 DHD) en 2013. Observamos una variación entre ambos extremos de +2.54 DHD. (Fig. 1)

Destaca un último periodo ascendente durante 2013-2016 (+2.45 DHD, +14.08%). La variación total entre 2010-2016 fue de +1.96 DHD. Con un promedio anual de cambio de +0.33 DHD. No hay una tendencia relevante. Actualmente el último valor del que disponemos es de 19,85 DHD en el año 2016.

El consumo en el DSCS es significativamente menor que en el conjunto de España (21.04 DHD) y difiere en 2.44 DHD, supone un 11.6% menos que el consumo español ($p=8.89 \cdot 10^{-6}$). España sí muestra una tendencia significativa al aumento ($p=0.03$).

En el apartado "Anexos" se incluyen las tablas que muestran todos los datos descritos a continuación, tanto por subgrupos como por principio activo. También son incluidos los cálculos realizados en el estudio del análisis estadístico descriptivo de la muestra.

Fig. 1. En la parte superior vemos el consumo general de antibacterianos de uso sistémico (J01) en el Departamento de Salud de Castellón. En la parte inferior es representada la relación entre el consumo español y el consumo en el DSCS durante 2010-2016. Los datos analizados son medidos en DHD.

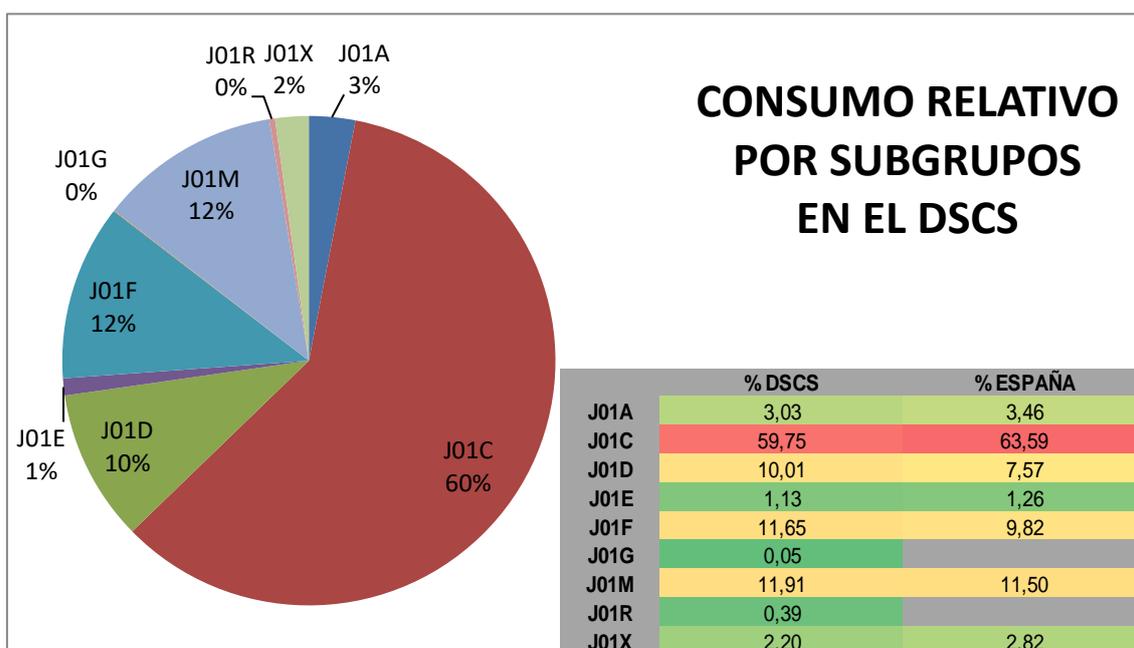


CONSUMO RELATIVO POR SUBGRUPOS EN EL DSCS

El consumo relativo por subgrupos en el DSCS durante 2010-2016 sigue un patrón muy similar al encontrado en España. Existe un consumo relativo en el DSCS superior al de España en cefalosporinas, macrólidos y quinolonas. El subgrupo de antibióticos más consumido tanto en España como en la población a estudio es el de los betalactámicos, abarcando más de un 50%

de las prescripciones. En segundo y en tercer lugar nos encontramos las quinolonas y los macrólidos respectivamente. El grupo de antibióticos menos consumido son los aminoglucósidos. (Fig. 2)

Fig. 2. Consumo relativo de cada subgrupo sobre el total de DHD de Antibacterianos de uso sistémico (J01) prescritas en el DSCS durante 2010-2016.



J01A: tetraciclinas, J01C: antibacterianos betalactámicos, penicilinas, J01D: otros antibacterianos betalactámicos, J01E: sulfamidas y trimetropima, J01F: macrólidos, lincosamidas y estreptograminas, J01G: aminoglucósidos antibacterianos, J01M: quinolonas antibacterianas, J01R: combinaciones de antibacterianos, J01X: otros antibacterianos.

Fig. 3. Tendencias de consumo medido en DHD en los subgrupos más significativos entre 2010 y 2016. En la parte superior se encuentran los antibacterianos betalactámicos con un consumo que oscila entre 10 y 14 DHD y en la parte inferior los que muestran un consumo por debajo de 2.5 DHD.

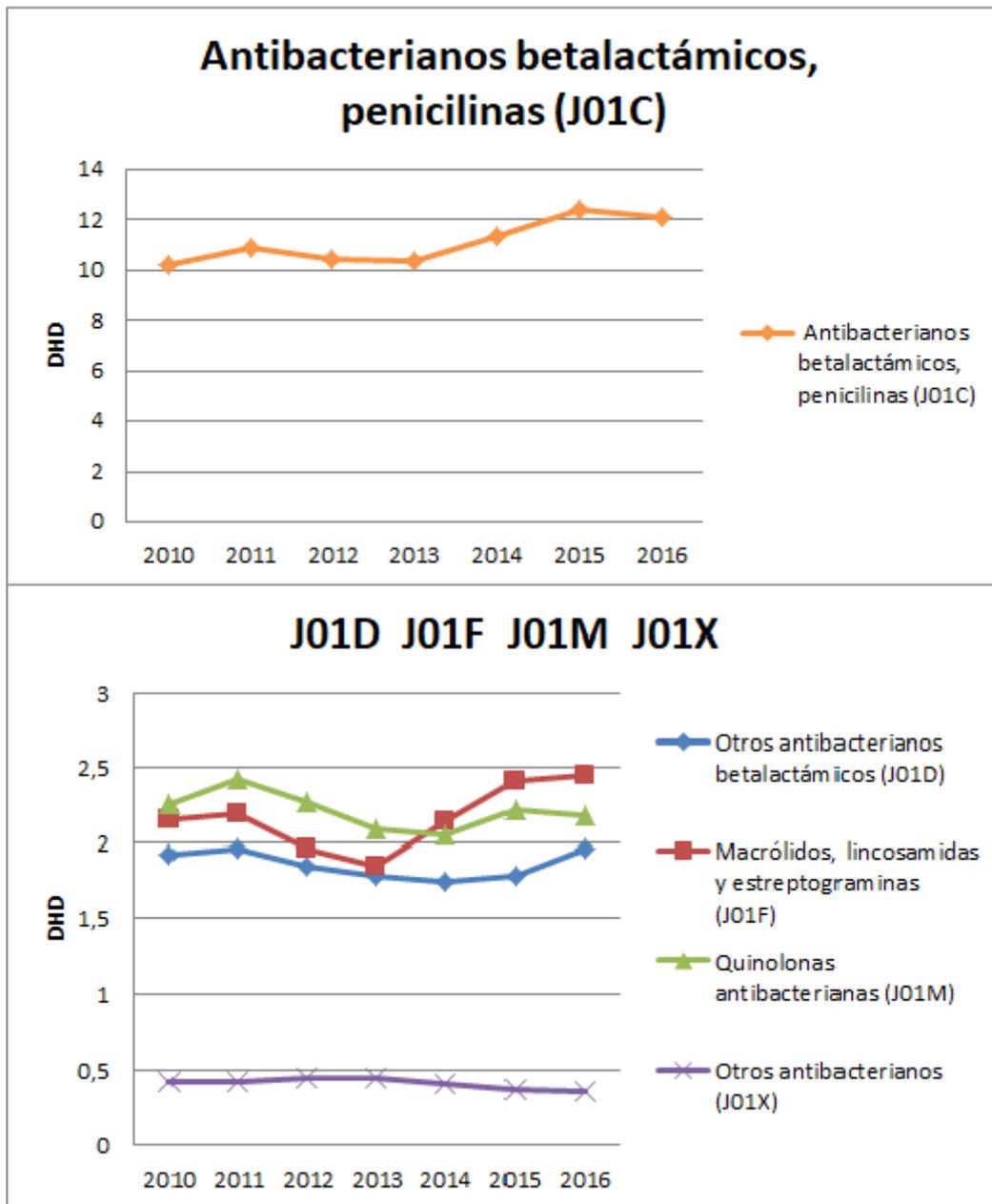
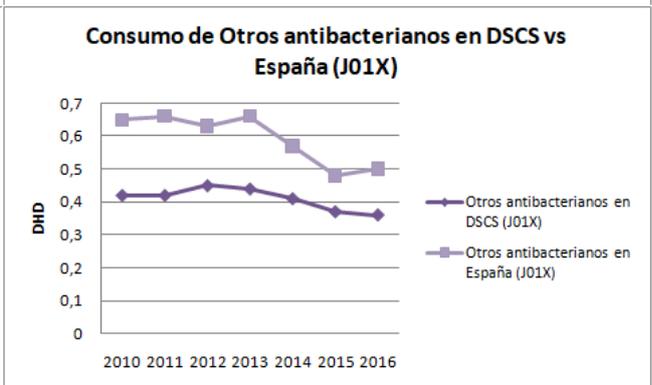
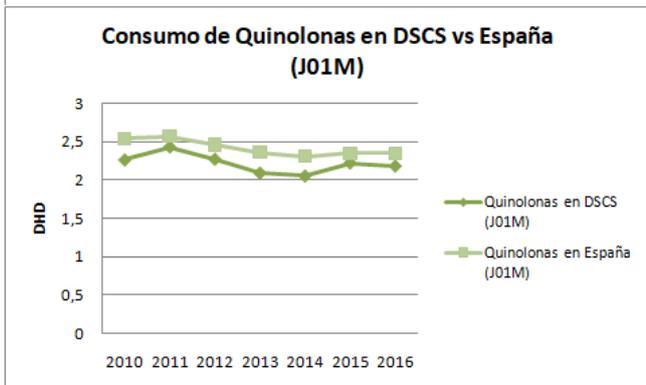
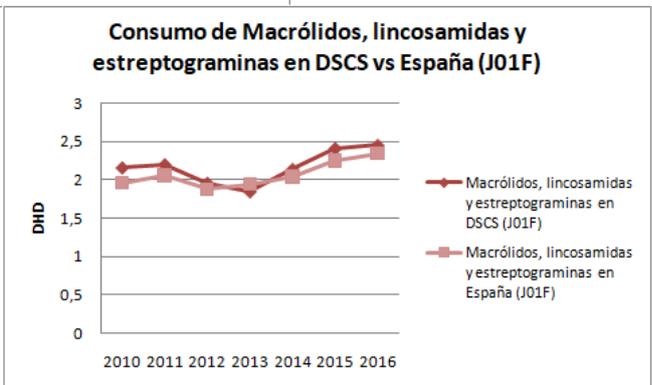
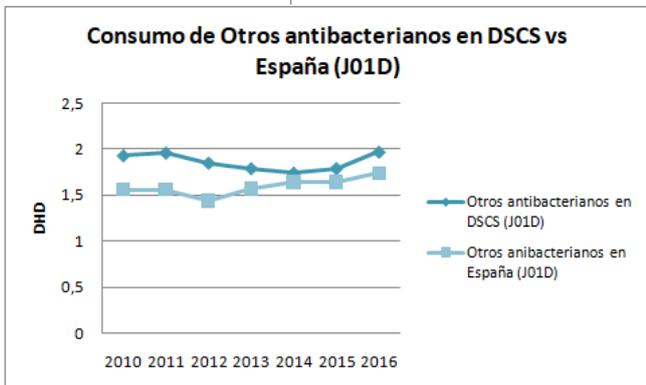
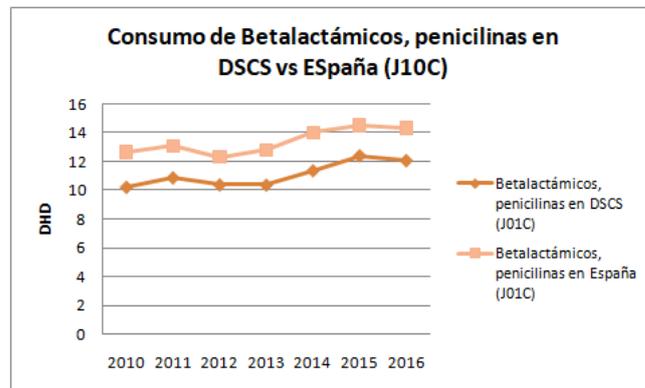


Fig. 4. Datos de consumo comparados entre DSCS y España en los diferentes subgrupos más significativos durante los años 2010-2016.



ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS, PENICILINAS (J01C)

Dentro de este subgrupo encontramos principios activos como amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina... La media de consumo en dicho subgrupo es de 11.11 DHD. Entre 2013-2016 se objetiva una tendencia significativa al aumento de prescripciones (+2.02 DHD, +9.62%). Con un promedio anual de variación de +0.56 DHD. El estudio global también muestra esta tendencia creciente (+1.84 DHD, +17.97%). Podemos afirmar al 99.99% que existe una tendencia significativa al aumento del consumo de antibióticos betalactámicos en el DSCS entre los años 2010-2016. Actualmente el último dato de consumo del que disponemos es de 12.08 DHD en el año 2016 (*Fig. 3*).

El consumo de Antibióticos betalactámicos durante los últimos tres años supone un 59.7% del consumo de antiinfecciosos de uso sistémico en el DSCS y un 63.59% en España.

España supera significativamente en 2.27 DHD el consumo del DSCS, siendo este un 16.94 % menos que el encontrado en España. Ambas poblaciones siguen tendencias similares (*Fig. 4*). España muestra un aumento progresivo de importancia estadística ($p=0.02$).

AMOXICILINA (J01CA)

El consumo medio de amoxicilina en el DSCS durante los años 2010-2016 lo encontramos en torno a 3.9 DHD (*Fig. 5*). Destaca un aumento lento y progresivo del consumo con un promedio anual de cambio de 0.31 DHD. El pico mínimo lo encontramos al comienzo del estudio con 2.93 DHD, ascendiendo hasta alrededor de 4.8 DHD en los últimos dos años. Ha habido un aumento de 1.87 DHD en 6 años, lo que supone un incremento del 62.8% del consumo en el año 2010. Podemos afirmar que el consumo de amoxicilina tiene una tendencia significativa al aumento ($p=0.0001$). Actualmente el último dato de consumo disponible es de 4.77 DHD en el año 2016.

Con respecto a España también podemos observar una tendencia al aumento pero más pequeña que en el DSCS, con un promedio de variación anual de 0.19 DHD durante 2014-2016.

Las medias de consumo durante los últimos tres años difieren en 0.85 DHD, encontrándose un 18.55% por encima el consumo de amoxicilina en España.

El consumo del principio activo a estudio supone el 38.19 y el 38.47% del consumo de betalactámicos en España y en la región a estudio respectivamente durante 2014-2016.

AMOXICILINA – CLAVULÁNICO (J01CA)

El consumo de amoxicilina-clavulánico se mantiene constante en el DSCS alrededor de 6.94 DHD, apenas ha descendido un 1.41 % (*Fig. 5*). En España destaca un ligero descenso de 0.75 DHD en tres años.

Las medias del DSCS y España durante los años 2014-2016 difieren 1.85 DHD. El consumo en España es de un 26.34% más que en el DSCS. El consumo de este principio activo supone el 58.85 y 62.26 % del consumo de betalactámicos en la región a estudio y en España respectivamente.

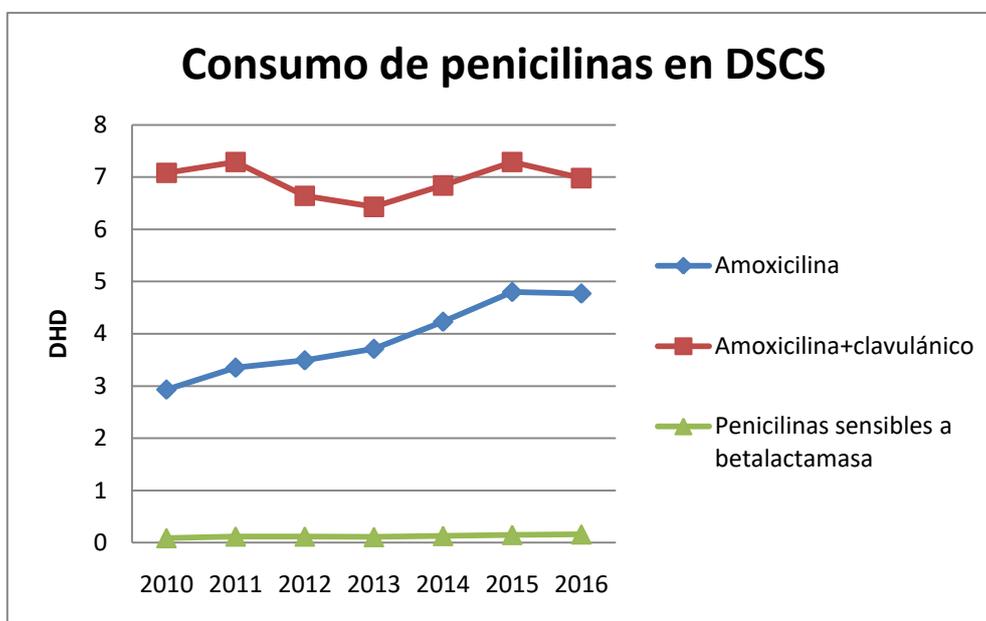
PENICILINAS SENSIBLES A BETALACTAMASA (J01CE)

Dentro de este grupo nos encontramos principios activos como la bencilpenicilina, bencilpenicilina (sódica, procaína, benzatina) y fenoximetilpenicilina. El consumo medio oscila en torno a 0.13 DHD (*Fig. 5*). Se observa un aumento progresivo del consumo desde el año 2010 hasta el 2016 con un promedio anual de cambio de 0.01 DHD (+0.07 DHD, +77.8%). El consumo aumenta más de la mitad del encontrado en el año 2010. Se puede afirmar que existe una tendencia significativa al aumento durante los siete años a estudio ($p=0.004$). Actualmente el último dato de consumo disponible es de 0.16 DHD en el año 2016.

Durante los años 2014-2016, el consumo de penicilinas sensibles a la betalactamasa supone el 1.23 % del total de betalactámicos en la población a estudio, mientras que en España supone

el 0.58 %. Ambas regiones difieren en 0.06 DHD. El consumo en España es un 43.18 % más bajo que en el DSCS.

Fig. 5. Tendencia de consumo (DHD) de penicilinas en el DSCS durante los años 2010-2016



La prescripción de amoxicilina-clavulánico supera en 3.03 DHD el consumo de amoxicilina, se observa un 77.97% más de prescripciones de amoxicilina-clavulánico que de amoxicilina. Podemos afirmar que el consumo de amoxicilina-clavulánico es significativamente superior que el consumo de amoxicilina, ($p=0.00004$). Durante el periodo a estudio el 35% de prescripciones de betalactámicos fueron de amoxicilina, el 62.41 % fueron de amoxicilina-clavulánico y el 1.13% de penicilinas sensibles a betalactamasas.

OTROS ANTIBACTERIANOS BETALACTÁMICOS (J01D)

Las cefalosporinas son englobadas en este subgrupo. Se objetiva un consumo medio de 1.86 DHD. La primera fase entre 2010-2014 muestra un descenso progresivo significativo (0.22 DHD, 11.22%) alcanzando el valor mínimo de 1.74 DHD, ($p=0.018$). Posteriormente el consumo

aumenta de forma rápida y marcada hasta alcanzar el máximo en 2016 (1.97 DHD), (+0.23 DHD, 13.22%) (Fig. 3).

El consumo de otros antibacterianos betalactámicos supone un 10% del consumo de antiinfecciosos de uso sistémico.

El DSCS se sitúa significativamente por encima de España, el número de prescripciones en dicho departamento se sitúan un 16.86 % por encima de España (0.27 DHD, $p=0.001$), mostrando ambas curvas características similares (Fig. 4).

CEFIXIMA: J01DD Cefalosporina de tercera generación

La media de consumo durante los años 2010-2016 fue de 0.20 DHD (Fig. 6). Se observa un descenso significativo en las prescripciones de cefixima entre los años 2010-2016 (-0.22 DHD, -65.6%), con un p-valor de 0.00057. Podemos considerar que hay una tendencia significativa al descenso. Actualmente el último dato de consumo disponible es de 0.11 DHD en el año 2016.

El consumo de cefixima supone aproximadamente el 10.9 % del consumo total de J01D.

El consumo de cefixima en España durante los últimos tres años supone un 75.76 % más que el consumo encontrado en el DSCS, difieren en 0.08 DHD. El número de prescripciones España se mantiene sin apenas variaciones, mientras que en la población a estudio sí que se observa una tendencia al descenso. El consumo de cefixima en España supone el 11.55 % del consumo de J01D.

CEFUROXIMA: J01DC Cefalosporina de segunda generación

El consumo medio de cefuroxima en el DSCS es de 1.29 DHD (Fig. 6). Se observa un aumento progresivo durante 2010-2016 ($p=0.003$). Se puede afirmar que el empleo de cefuroxima en la población a estudio tiene una tendencia significativa al aumento con un promedio anual de

cambio de +0.07 DHD. Las prescripciones en 2016 han aumentado +0.42 DHD, un 47.9% más con respecto al 2010. Actualmente el último dato de consumo disponible es de 1.56 DHD en el año 2016.

Durante el periodo a estudio el consumo de cefuroxima es del 69,37% del consumo total de J01D.

Durante los últimos 3 años del periodo a estudio, España mantiene una media de consumo de 1.25 DHD, un 11.76% por debajo de la encontrada en el DSCS. Además muestra un promedio anual de cambio positivo aunque inferior al de la región a estudio (+0.035 DHD). El consumo de cefuroxima en el DSCS durante 2010-2016 supone el 77.27% del consumo de J01D, mientras que en España supone el 74.7%.

CEFDITORENO: J01DD Cefalosporina de tercera generación

La media de consumo de cefditoreno en la provincia a estudio se sitúa en torno a 0.33 DHD (*Fig. 6*). Podemos distinguir un primer periodo (2010-2014) en el que se produce un descenso más marcado para posteriormente estabilizarse en 0.28-0.29 DHD durante los tres años siguientes. El consumo de cefditoreno durante 2010-2016 muestra una tendencia significativa al descenso ($p=0.004$). Actualmente el último dato de consumo disponible es de 0.29 DHD en el año 2016.

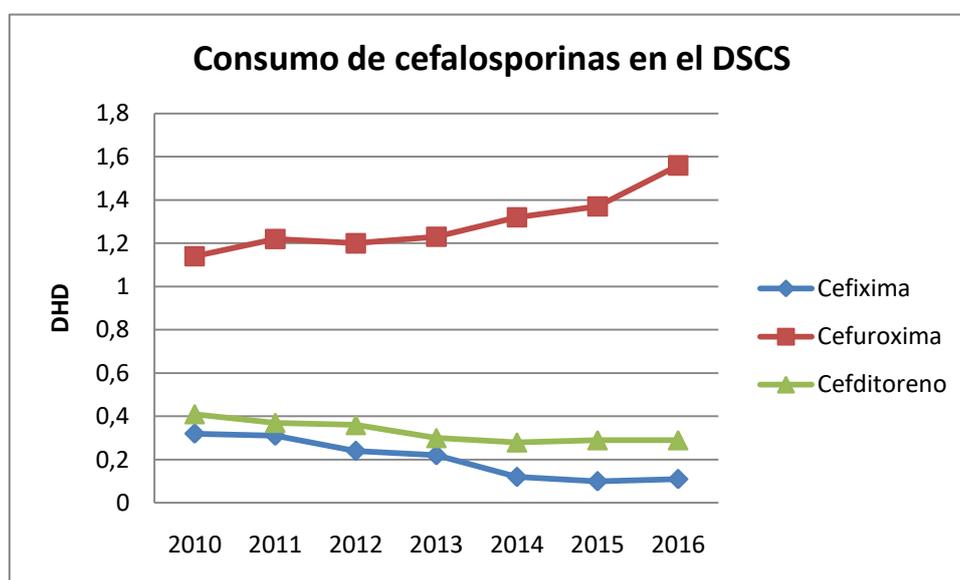
España muestra una media de consumo inferior al DSCS. Durante 2014-2016 las medias de ambas poblaciones difieren en 0.08 DHD, el consumo en el DSCS durante dichos años supera un 38.7% el encontrado en España. Las prescripciones de cefditoreno en el DSCS suponen el 15.64% del consumo total de J01D, mientras que en España suponen el 12.35%.

De las tres cefalosporinas descritas la más prescrita durante los 7 años a estudio es la cefuroxima con una diferencia de alrededor de 1 DHD con los otros dos principios activos a estudio, cuasi cuadruplicando el consumo de cefditoreno y seis veces más que el de cefixima. No se observan inversiones de orden. Se observa una tendencia inversa entre el consumo de

cefuroxima (el cual aumenta) y las otras dos cefalosporinas, las cuales tienden a disminuir el valor de DHD.

Durante el periodo a estudio las prescripciones de cefalosporinas son un 10.9% de cefixima, un 69,38% de cefuroxima, un 17.65% de cefditoreno. El PRAN propone como indicador de consumo el porcentaje de cefalosporinas de tercera generación con respecto del total. Durante el año 2016 este fue del 2.15%.

Fig. 6. Tendencias de consumo (DHD) en el DSCS de las cefalosporinas más significativas: cefixima, cefuroxima y cefditoreno, durante los años 2010-2016.



MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS Y ESTREPTOGRAMINAS (J01F)

Clarithromicina y azitromicina forman parte de este subgrupo. La media de consumo es de 2.17 DHD (Fig. 3), lo cual supone el 11.65% del consumo total de antibióticos en el DSCS durante 2010-2016. Se observa una tendencia significativa al aumento entre los años 2013-2016 con un p-valor de 0.04 (+0.6 DHD, 32.43%). Sin embargo el promedio anual de cambio global se mantiene bajo (+0.05).

El consumo en el DSCS es significativamente mayor, aproximadamente un 4.84% más que en España (0.1 DHD, $p=0.03$), observándose una inversión en el año 2013 (*Fig. 4*). España muestra una tendencia considerable al aumento durante 2010-2016 ($p=0,04$). El consumo de macrólidos en España supone un 9,82% de J01.

CLARITROMICINA (J01FA)

El consumo medio de claritromicina en el DSCS se sitúa en torno a 0.8 DHD (*Fig. 7*). Observamos un descenso durante 2010-2013 seguido de un ascenso 2013-2015.

Las prescripciones de claritromicina en España se mantienen entre los años 2014-2016 por debajo de la media encontrada en el DSCS con un valor de 0.62 DHD (0.17 DHD) y un promedio anual de cambio ligeramente positivo de +0.01 DHD. El consumo en el DSCS es un 37.63% más alto que el encontrado en España.

El consumo de claritromicina en el DSCS durante 2014-2016 supone el 36.57 % del consumo total de J01F. Mientras que en España representa un consumo del 28.05 %, casi un 10% menos.

AZITROMICINA (J01FA)

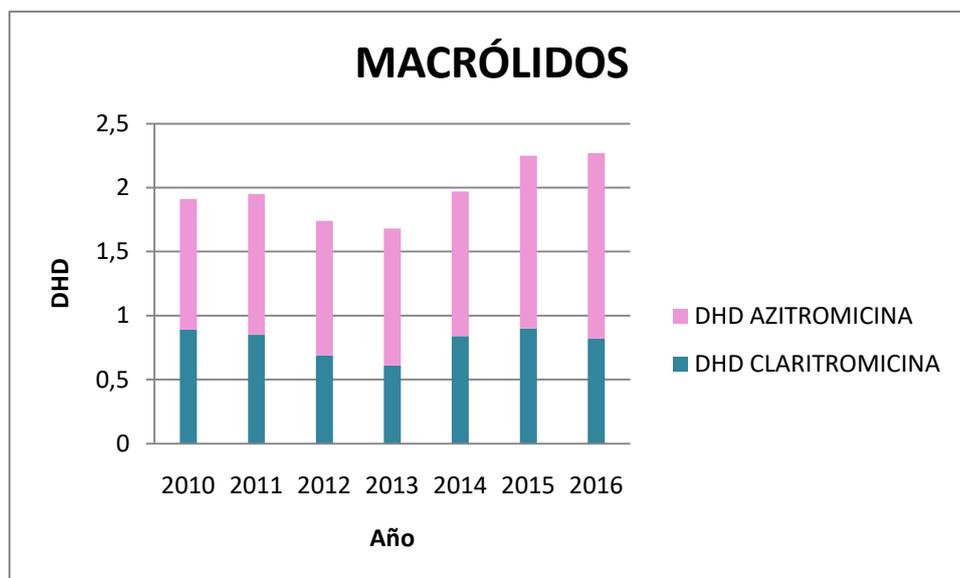
La dispensación de azitromicina en el DSCS entre los años 2010-2016 alcanza un valor medio de 1.17 DHD (*Fig. 7*). El inicio y el final del periodo coinciden tanto con el mínimo como con el máximo valor de consumo (+0.43 DHD, + 42.16%). Destaca un promedio anual de cambio de +0.07 DHD. Podemos afirmar que el consumo de azitromicina en el DSCS tiene una tendencia significativa al aumento entre los años 2010-2016 ($p=0.01$). Actualmente el último dato de consumo disponible es de 1.45 DHD en el año 2016.

La prescripción de azitromicina en el DSCS supone el 56,14% del grupo J01F, mientras que en España es superior casi en un 10% con un 63,35%.

El consumo en España sigue la misma tendencia al ascenso durante los tres últimos años con un promedio anual de cambio similar al de la región a estudio en el último periodo de 0.135 DHD. Las medias de consumo de España y el DSCS durante los últimos tres años difieren en 0.09 DHD encontrándose un 6.87% por encima la media de España.

Si valoramos conjuntamente el consumo de ambos macrólidos destaca un mayor consumo de azitromicina con 0.37 DHD, un 45.89% por encima de claritromicina. Ambas siguen tendencias parecidas. Podemos afirmar que el consumo medio de azitromicina es significativamente mayor que el consumo de claritromicina ($p=0.001$). Un 36.91% de prescripciones de macrólidos son de claritromicina, mientras que un 53.86% de azitromicina.

Fig. 7. Tendencias de consumo (DHD) de azitromicina y claritromicina durante los años 2010-2016.



QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS (J01M)

Dentro de las quinolonas antibacterianas nos encontramos con ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino y moxifloxacino. El consumo medio de quinolonas durante 2010-2016 se sitúa en torno a 2.21 DHD (*Fig. 3*).

Las prescripciones disminuyen significativamente ($p=0.027$) entre los años 2011-2014, alcanzándose el consumo mínimo de 2.05 DHD (-0.38 DHD, 15.6%). A pesar de esta disminución el promedio anual de cambio global es muy pequeño (-0.013 DHD). No existe una tendencia al aumento durante el periodo a estudio ($p=0.21$). El porcentaje de consumo de quinolonas con respecto al consumo total de antibióticos de uso sistémico se sitúa en torno al 11.91%.

Los periodos de ascenso y de descenso coinciden entre España y el DSCS. De la misma forma tanto los máximos de consumo como los mínimos son alcanzados en los mismos años, 2011 y 2014, respectivamente. Se puede afirmar que el consumo medio de quinolonas en el DSCS es significativamente inferior al de España ($p=0,0001$), alrededor de un 8.5% menos. Esta última sí que muestra una tendencia significativa al aumento de consumo de quinolonas durante el periodo de estudio ($p=0.01$).

CIPROFLOXACINO (J01MA)

La media de consumo de ciprofloxacino en el DSCS se mantiene en torno a las 0.84 DHD (*Fig. 8*). Se observa una tendencia global al descenso con un promedio anual de cambio de -0.013 DHD. El periodo con el descenso más acusado es el que encontramos entre los años 2011-2014. Se puede afirmar que el consumo de ciprofloxacino en el DSCS tiende al descenso de forma significativa ($p=0.038$). El número de prescripciones de ciprofloxacino en la región a estudio ha disminuido un 9.2% del consumo encontrado en el año 2010. Actualmente el último dato de consumo disponible es de 0.79 DHD en el año 2016.

Durante 2014-2016 España mantiene un descenso de -0.01 DHD al año pero con unas medias de consumo más altas, 0.17 DHD por encima, un 22% más. El consumo de ciprofloxacino en el DSCS durante 2014-2016 supone el 36.6 % del consumo de quinolonas, mientras que en España representa el 41.1% de este mismo grupo.

NORFLOXACINO (J01MA)

El consumo de norfloxacin en el DSCS lo encontramos alrededor de 0.11 DHD (*Fig. 8*). Se observa una tendencia significativa al aumento a pesar de una estabilizaci3n durante los 3ltimos 4 a3os, ($p=0.037$).

En los 3ltimos tres a3os del periodo a estudio, el n3mero de prescripciones en Espa3a se sit3a 0.06 DHD por encima del DSCS, un 52.78% m3s. Mientras que en esta 3ltima poblaci3n el consumo tiende a estabilizarse en los 3ltimos tres a3os, en Espa3a se produce un descenso progresivo con -0.015 DHD de descenso promedio anual.

El consumo de norfloxacin supone el 5.58% del consumo de quinolonas en el DSCS, mientras que en Espa3a representa el 7.85% durante 2010-2016.

LEVOFLOXACINO (J01MA)

El consumo medio de levofloxacin en el DSCS es de 1 DHD (*Fig. 8*). Se puede afirmar que el estudio global muestra una tendencia significativa al aumento con un promedio anual de cambio de +0.035 DHD. Observamos un primer periodo de descenso desde del a3o 2011 al 2013 seguido de un ascenso m3s marcado desde 2013 hasta 2015 (+0.21 DHD, +22.58%). Globalmente la DHD de levofloxacin ha aumentado un 23.59% de la encontrada en 2010.

El consumo medio del DSCS en los 3ltimos tres a3os del periodo es superior en 0.1 DHD, un 9.59% m3s que en Espa3a. La dispensaci3n de levofloxacin supone el 49.61% en el DSCS y el 41.65 % en Espa3a del total de quinolonas prescritas.

MOXIFLOXACINO (J01MA)

Moxifloxacin oscila un consumo medio de 0.25 DHD durante el periodo a estudio (*Fig. 8*). El an3lisis muestra variaciones importantes con un descenso del consumo desde el a3o 2011 al 2016 (-0.22 DHD, - 59.46%). El promedio anual de cambio del periodo entre 2010-2016 es de - 0.033 DHD. Se puede afirmar que hay una tendencia significativa al descenso de consumo de

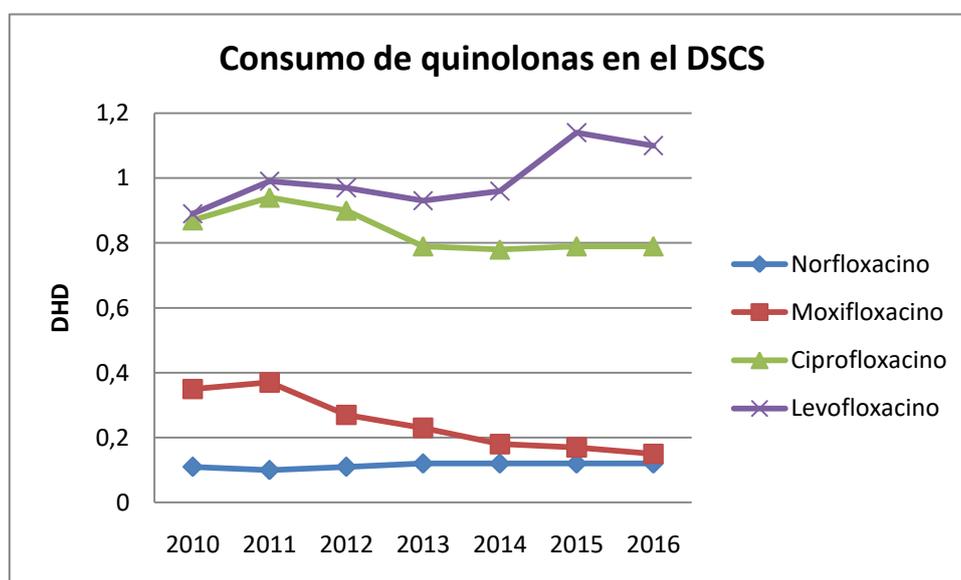
moxifloxacino en el DSCS durante los años 2010-2016, con una disminución del 57.14 %. El consumo máximo es de 0.37 DHD el cual disminuye hasta las 0.15 DHD.

En España el consumo durante 2014-2016 se mantiene constante alrededor de 0.21 DHD. En los últimos tres años las medias difieren 0.05 DHD encontrándose el uso de moxifloxacino en España un 30% por encima.

El 7.75% de las prescripciones de quinolonas en el DSCS fueron de moxifloxacino, mientras que en España fue el 9,27% durante 2014-2016.

La quinolona más consumida es el levofloxacino con 1 DHD aproximadamente, seguida del ciprofloxacino con 0.84 DHD. El consumo de levofloxacino es de un 19% más que el consumo de ciprofloxacino. El consumo relativo respecto al subgrupo de quinolonas antibacterianas de los principios activos analizados es de 45,03% de levofloxacino, 37,81% de ciprofloxacino, 11,1% de moxifloxacino, 5,16% de norfloxacino.

Fig. 8. Tendencias de consumo (DHD) de las quinolonas antibacterianas durante los años 2010-2016.



OTROS ANTIBACTERIANOS (J01X)

Se consideran otros antibacterianos antibióticos como por ejemplo la fosfomicina, vancomicina, nitrofurantoína... El consumo medio es de 0.41 DHD (*Fig. 3*).

Este grupo de antibióticos suponen un consumo del 2.2% del total de antibióticos de uso sistémico.

España muestra un consumo significativamente superior (0.18 DHD) de otros antibacterianos ($p=0.00006$), superando en un 43.93% al DSCS. Destaca una tendencia significativa al descenso de las prescripciones ($p=0.01$). Ambas poblaciones muestran un consumo mínimo en el año 2015. Sin embargo el DSCS no muestra una tendencia tan marcada al descenso.

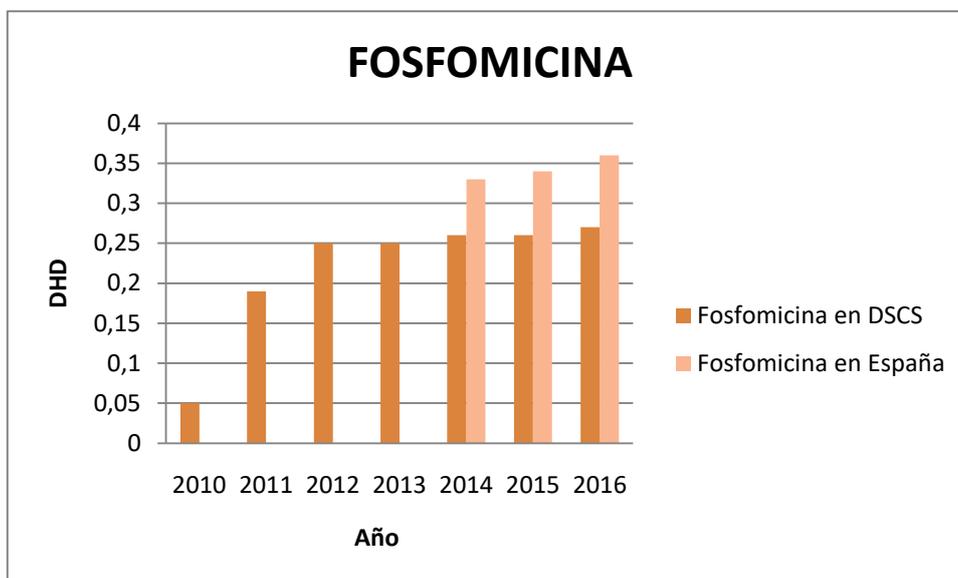
FOSFOMICINA

El consumo medio de fosfomicina en el DSCS durante los años a estudio es de 0.2 DHD (*Fig. 9*). Destaca un cambio muy brusco en el consumo entre los años 2010 y 2011 con un aumento del consumo de más del doble. Este aumento sigue hasta el año 2012 donde se mantiene más constante alrededor de 0.26 DHD. Podemos afirmar que la prescripción de fosfomicina en el DSCS tiene una tendencia significativa al aumento ($p=0.03$). Actualmente el último dato de consumo disponible es de 0.27 DHD en el año 2016.

En lo que a España respecta, durante los tres últimos años podemos observar que el consumo tiende a aumentar de forma progresiva desde 0.33 DHD hasta 0.36 DHD. La media de consumo en España se sitúa 0.08 DHD (30.38%) por encima de la media encontrada en la región a estudio durante 2014-2016.

El consumo de fosfomicina en el DSCS supone el 69,28% del consumo del grupo otros antibacterianos, mientras que en España supone el 66,45%.

Fig. 9. Tendencias de consumo (DHD) de fosfomicina en el DSCS durante los años 2010-2016. Así como representación del consumo en España durante los años 2014-2016.



INDICADOR DE CALIDAD DEL CONSUMO: (J01_B/N)

J01_B/N: Ratio del consumo de amplio espectro y espectro reducido, penicilinas, cefalosporinas y macrólidos. Fórmula propuesta por la red europea de vigilancia de consumo de antibióticos (ESAC). Tanto España como el DSCS se sitúan por encima del percentil 75 con respecto a un informe del año 2009 que incluye a los países de la Unión Europea. Un 75% de los países presentan una ratio de consumo más baja.

Si añadimos el consumo de amoxicilina en el denominador, formando parte de antibióticos de espectro reducido se obtiene un resultado de 0.39.

- **J01_B/N DSCS (2010-2016):** 54,72
- **J01_B/N España (2009):** 56,89

J01CR+J01DC+J01DD+(J01F-J01FA01)

J01CE+J01DB+J01FA01

Indicador de consumo propuesto por el PRAN:

- Consumo relativo de antibióticos de espectro reducido (J01CA, J01CE, J01CF, J01XX01) respecto del total durante 2016 (%): 25.65%.

ENCUESTA

Se obtienen un total de 60 encuestas, los resultados son representados en porcentaje de respuestas verdaderas y de respuestas falsas, así como respuestas afirmativas o negativas (*Tabla 8*). Destaca un porcentaje de aciertos por encima del 65% en las preguntas sobre pautas de tratamiento (preguntas 1-5) exceptuando la primera pregunta sobre finalización de la pauta de tratamiento en una infección de etiología no bacteriana confirmada (pregunta 1) donde un 50.82% de los participantes afirma erróneamente que habría que seguir con el tratamiento antibiótico.

Existe un porcentaje de error por encima del 60% en las preguntas sobre el papel de las vacunas en las resistencias bacterianas y sobre el concepto de resistencia cruzada (preguntas 7,9). Más de la mitad del 60% de los alumnos niega consumo sin receta médica o abandono de la pauta prescrita (preguntas 12, 13). El 90% de los alumnos cree necesario emplear más horas de formación universitaria en el uso racional de antibióticos (pregunta 11). Solo se observa un acuerdo de más del 90% de los encuestados en esta última pregunta y en aquellas que hacen referencia al uso de antibióticos de amplio espectro y antibióticos para el tratamiento de la gripe (preguntas 2, 4). Las demás cuestiones están alrededor del 70%-20% en ambas respuestas posibles.

DISCUSIÓN

En el año 2050 las infecciones bacterianas podrían acabar con la vida de 10 millones de personas, convirtiéndose en la primera causa de muerte en el planeta. Actualmente en España se producen 2800 muertes anuales por la resistencia antimicrobiana (20). Resulta necesario un control más estrecho de los mapas de consumo así como una valoración de la calidad en las prescripciones de antibacterianos debido a las consecuencias que estas pueden tener en la aparición de nuevas resistencias.

El consumo general de antibióticos de uso sistémico (J01) en el DSCS durante 2010-2016 se mantiene estable situándose alrededor de las 18.6 DHD sin un aumento significativo. A pesar de esto cabe destacar que en los últimos 4 años sí que se observa un incremento en el número de prescripciones llegando al valor actual de 19.85 DHD. La región a estudio se sitúa por debajo del consumo español por lo que podemos afirmar que el consumo cuantitativo en el DSCS es menor que al encontrado en España (21.04 DHD). Un consumo cuantitativo óptimo no implica un buen consumo cualitativo. No obstante en el DSCS no se observa un consumo cuantitativo óptimo a pesar de encontrarse por debajo del consumo español.

El número medio de prescripciones en España durante el periodo a estudio se encuentra en 21.04 DHD. Los tres años previos al estudio este se había estabilizado debido a una compensación entre el aumento de amoxicilina-clavulánico y el descenso de cefalosporinas y macrólidos (21). Sin embargo a partir del año 2010 se observa nuevamente una tendencia significativa al aumento, superando el máximo histórico español del año 1995 de 22,1 DHD con 22,23 DHD en el año 2016. El incremento apreciable a partir de 1990 tuvo su origen fundamentalmente en la introducción de los nuevos macrólidos (la claritromicina en 1990 y la azitromicina en 1992), de las nuevas cefalosporinas (la cefuroxima axetilo en 1989 y la cefixima en 1990) y de las fluoroquinolonas (ciprofloxacino en 1988) (8).

Dentro de la Unión Europea existen grandes variaciones en el consumo de antibióticos oscilando desde 31.9 DHD en Grecia hasta 11.3 DHD en Holanda, situándose España en una posición intermedia. Los países del norte de Europa como Estonia, Letonia, Austria, Alemania o Noruega muestran consumos inferiores mientras que los del sud como Francia, Grecia, Italia o

Rumania muestran un mayor número de prescripciones (22). Estados Unidos superó el consumo español en 6.8 DHD con 24.9 DHD durante el año 2004. Estas variaciones pueden deberse a diversos factores como: diferencia en los estilos de práctica clínica, falta de concienciación de la población, de los profesionales y de los políticos, uso de protocolos y la influencia del mercado farmacéutico (2). En España existen planes nacionales de concienciación como por ejemplo la campaña “Antibióticos: tómatelos en serio” desarrollada como parte de las acciones del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos en España (PRAN) (21).

El centro de vigilancia europea del consumo de antimicrobianos (ESAC) clasifica los antibióticos en espectro amplio (amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de segunda y tercera generación, macrólidos excepto eritromicina y quinolonas), espectro reducido (penicilinas sensibles a la betalactamasa, cefalosporinas de primera generación y eritromicina) y otros (considerando el resto de sustancias). La calidad en el número de prescripciones es inversamente proporcional a la ratio de antibióticos de amplio espectro y antibióticos de espectro reducido prescritos (6). Este cociente es calculado en el estudio como indicador de calidad en las prescripciones obteniendo una ratio espectro amplio/espectro reducido de 54.72 en el DSCS y un ratio de 56.89 en España (datos del año 2009). Por cada antibiótico de espectro reducido recetado se prescriben 54.72 de amplio espectro en el DSCS. España se encuentra por encima del percentil 75, en tercer lugar tras el consumo de Malta (149.49) y de Italia (99.28). Ratios por debajo de 1 se observan en países como Finlandia, UK, Suecia, Noruega, etc (6).

La OMS publicó en marzo del año 2017 la *20ª Lista Modelo OMS de Medicamentos Esenciales* con el fin de ayudar en el desarrollo de herramientas para la administración de antibióticos y para reducir las tasas de resistencia antimicrobiana. Fueron desarrolladas tres categorías: ACCESS (antibióticos de acceso clave, de primera o segunda elección en al menos uno de los síndromes revisados), WATCH (antibióticos con mayor potencial de resistencia limitados a un número específico de indicaciones) y RESERVE (último recurso en infecciones de bacterias multirresistentes) (23).

En lo que respecta a la calidad en las prescripciones, como aspecto positivo en el DSCS destaca un aumento progresivo en el consumo de penicilinas sensibles a la betalactamasa. A pesar de

esto también observamos un incremento en el consumo de diversos principios activos clasificados en el subgrupo WATCH. Se objetiva un consumo superior a España de cefditoreno (cefalosporina de tercera generación); un aumento en las prescripciones de claritromicina en los últimos tres años, superando incluso el consumo español; una tendencia significativa al aumento en el consumo de azitromicina y un aumento en el consumo de norfloxacino y levofloxacino así como de fosfomicina, principio activo clasificado en el subgrupo RESERVE.

El subgrupo más consumido tanto en el DSCS como en España son los betalactámicos (J01C) su consumo supone más del 50% de las prescripciones de antibióticos de uso sistémico. Un consumo relativo elevado del subgrupo J01C con respecto a los otros subgrupos es indicativo de buena calidad, debido a que las penicilinas son recomendadas como antibióticos de primera y segunda línea de defensa según la OMS (23). Sin embargo, si analizamos el consumo relativo dentro de este mismo subgrupo se observa un consumo muy elevado de amoxicilina-clavulánico tanto en España como en DSCS, donde se receta incluso un 80% más que amoxicilina, dato indicativo de mala calidad en la prescripción. El consumo español de amoxicilina-clavulánico se sitúa por encima del encontrado en el DSCS, sin embargo destaca un descenso en los últimos 3 años respecto a la estabilidad mostrada en el DSCS. Como dato positivo destacable, en dicho departamento se observa un aumento en las prescripciones de amoxicilina y penicilinas sensibles a la betalactamasas con un consumo tanto relativo como absoluto de estas últimas más alto que el español, el cual se sitúa un 43 % por debajo. Este aumento contribuye a una tendencia significativa al ascenso en el consumo de betalactámicos en el DSCS. Tanto las penicilinas sensibles a betalactamasas como amoxicilina son opciones de primera línea por delante de amoxicilina-clavulánico en bacterias no resistentes a las betalactamasas (24).

En 1992 comenzó este ascenso en las prescripciones de amoxicilina-clavulánico en España junto con un descenso en las prescripciones de amoxicilina, cruzándose ambas curvas en el año 2000. Ya en el año 2009 habían intercambiado el porcentaje con el que contribuían al subgrupo de penicilinas, manteniéndose éste en la actualidad (22). Esto hace pensar que se está prescribiendo amoxicilina-clavulánico para infecciones con las que es suficiente con amoxicilina.

En el año 2006 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publica un comunicado ante el elevado uso de amoxicilina-clavulánico (Nota informativa 2006/01) en el que informa: “La asociación de amoxicilina-clavulánico solo está indicada para las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de betalactamasas. Según los expertos consultados, el patrón epidemiológico de infecciones susceptibles de ser tratadas con esta asociación no justifica en absoluto un uso tan elevado”(24). Se ha demostrado que el uso de amoxicilina-clavulánico no aporta mayor actividad que amoxicilina en monoterapia en el tratamiento de las infecciones neumocócicas respiratorias, pues las resistencias de dicho microorganismo no se deben a la producción de betalactamasas (25). El uso inapropiado de amoxicilina-clavulánico conlleva riesgo de hepatotoxicidad aguda, suponiendo la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en población adulta (24).

Con respecto a los datos de consumo europeos estudiados en el año 2009 tanto las prescripciones de betalactámicos en el DSCS como en España durante el periodo a estudio se sitúan por encima del percentil 75 (respecto a los datos europeos del año 2009). Destaca un consumo de penicilinas sensibles a betalactamasa muy reducido, más del 75% de los países de la Unión Europea tienen un consumo relativo mayor de las mismas. El consumo relativo de amoxicilina-clavulánico respecto el total de prescripciones de J01 en ambas poblaciones únicamente es superado por Portugal (6).

En segundo y tercer lugar por orden de frecuencia tras el subgrupo de betalactámicos nos encontramos con el consumo de quinolonas (J01M) y macrólidos (J01F) respectivamente, seguidos de las cefalosporinas (J01D). En el DSCS estos tres subgrupos de antibacterianos suponen aproximadamente el 34% mientras que en España su consumo relativo es menor suponiendo alrededor del 29% del grupo de antibacterianos de uso sistémico (J01). Las cefalosporinas, macrólidos y quinolonas en España pasaron de un discreto 11.2% (1.6%, 5.3% y 4.3%, respectivamente) en 1985 al 39.2% en el año 2000 (11.7, 15.9 y 11.6%, respectivamente) siendo estos los responsables del incremento en el consumo general descrito anteriormente a partir del año 1985. El repunte en el uso de macrólidos se observó a partir de 1990 con la introducción de azitromicina y claritromicina (8). Las cefalosporinas y las quinolonas son clasificados como antibióticos con importantes efectos colaterales, de su mal uso deriva un

grave impacto ecológico, El consumo de ambos subgrupos en el DSCS supera al consumo español (26). En el año 2012 se encontraron en España cepas de *Neisseria gonorrhoeae* altamente resistentes a las cefalosporinas de espectro extendido, problema que podría convertir la gonorrea en una enfermedad sin tratamiento (27).

A pesar de que el consumo absoluto en España se suele situar por encima en el caso de las cefalosporinas es el DSCS el que se sitúa hasta un 17% por encima del consumo español. Se empezó a observar un descenso en el consumo de cefalosporinas en España desde el 2007 pero sin embargo a partir del 2014 adopta de nuevo una tendencia al ascenso, también observada en DSCS (7). El mayor consumo se concentra en las cefalosporinas de segunda generación, las cuales tienen un espectro más reducido que las de tercera o cuarta generación como por ejemplo cefuroxima, en la cual vemos una clara tendencia al aumento en el departamento a estudio. Las cefalosporinas de tercera generación como cefixima o cefditoreno son menos consumidas mostrando una tendencia significativa al descenso en el DSCS, a pesar de que en dicha región se observa un mayor consumo de esta última, aproximadamente un 38,7% más de prescripciones que las encontradas en España. Tanto las cefalosporinas de tercera como las de cuarta generación están clasificadas en el subgrupo WATCH propuesto por la OMS.

En el marco europeo España se sitúa por debajo de la media de consumo encontrada en el subgrupo de cefalosporinas (J01D), sin embargo destaca un alto consumo así como una tendencia al ascenso en las cefalosporinas de tercera generación con respecto a los otros países (22). Actualmente preocupa el aumento significativo en las resistencias de *Escherichia coli* a cefalosporinas de tercera y cuarta generación encontrado en aislamientos implicados tanto en infecciones comunitarias como nosocomiales (28). Dicha bacteria es considerada como una de las mejores para medir el impacto ecológico de los antibióticos. Se ha demostrado que el descenso del uso de cefalosporinas contribuye a un descenso en las resistencias en bacterias productoras de Betalactamasas de Espectro Ampliado (BLEA) (29, 30).

En lo que respecta al consumo de macrólidos encontrado en el DSCS destaca un consumo por encima del encontrado en España. La claritromicina es un 37.6% más prescrita en el DSCS que en España, siendo su consumo relativo también superior y observándose un aumento en los

tres últimos años. En España el consumo de claritromicina mostró un marcado descenso a partir del año 2001 con una estabilización en años posteriores siendo superada por azitromicina en el año 2007, el principio activo más representativo de este subgrupo en la actualidad mostrando una tendencia significativa al aumento en ambas regiones (31).

En un estudio realizado en Cataluña se demostró que los macrólidos junto con las cefalosporinas y las penicilinas son los tres subgrupos con más prescripciones inapropiadas, alrededor del 90% (13). El aumento de las resistencias de neumococos a los macrólidos se ha relacionado con el excesivo consumo que se produjo con la comercialización de la azitromicina (7). La resistencia a macrólidos en aislamientos invasores de *S. pneumoniae* alcanzó el 26.6% entre 2001 y 2003 presentando una clara asociación con la disminución de sensibilidad a penicilina. En nuestro país este microorganismo presenta una de las tasas más altas, por encima del 30% en el caso de penicilina y macrólidos (32). Un estudio recientemente publicado realizado entre las universidades de Toledo, Ponferrada y Castellón demuestra que el uso previo de macrólidos en pacientes con *Helicobacter Pylori* se correlaciona con una baja tasa de erradicación del mismo con regímenes triples y concomitantes que contienen claritromicina, antibiótico de primera línea en su erradicación. *H. Pylori* fue descrito por primera vez en el año 1983 por *Warren y Marshal*, se comienza a observar un aumento en el consumo de macrólidos a partir de 1988 (33, 31).

El consumo de quinolonas en el DSCS se mantiene estable y por debajo del consumo español. Sin embargo nos encontramos con varias cosas a destacar respecto a su consumo cualitativo. Se observa una tendencia significativa al aumento durante el periodo a estudio en el consumo de levofloxacino y norfloxacino. El consumo de levofloxacino es el más alto encontrado dentro del subgrupo de quinolonas, suponiendo un 49.6% del consumo total en el DSCS seguido del consumo de ciprofloxacino donde observamos una tendencia al descenso. Levofloxacino posee mejores propiedades farmacocinéticas y una mayor potencia frente a *Streptococcus pneumoniae* lo cual le abre paso a nuevas indicaciones como el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio resistentes a penicilina (34). Destacar que alrededor del año 2010 se observa en el DSCS una inversión entre el consumo de levofloxacino y ciprofloxacino. El aumento de levofloxacino y moxifloxacino fue progresivo desde el año 1998 y 2000 respectivamente en España coincidiendo con su introducción (31). Sin embargo este último

principio activo sufre un descenso progresivo en ambas regiones a estudio desde el año 2007 que se mantiene durante 2010-2016, suponiendo un descenso del 57.14% en el DSCS con respecto al año 2010. España y el DSCS se sitúan alrededor del percentil 75 con respecto a los datos europeos obtenidos en el año 2009, el 75% de los países de la Unión Europea tienen un consumo de quinolonas inferior.

En 2008 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publica una nota informativa sobre moxifloxacino (*Nota Informativa 2008/04*) informando sobre datos importantes de seguridad relativos al riesgo de alteraciones hepáticas incluso hepatitis fulminante y reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica asociadas al uso de moxifloxacino (35).

La exposición a las fluoquinolonas se relaciona con el progresivo aumento de las resistencias en enterobacterias gramnegativas. En España se observó una resistencia de *E. coli* a fluorquinolonas de más del 25% en el año 2015 (30). Asimismo existe una relación entre el uso de quinolonas y la infección con *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (MRSA)*. Un incremento en el uso de quinolonas se correlaciona con un descenso de la sensibilidad a meticilina en *Staphylococcus aureus*, es considerado como factor de riesgo independiente para la persistencia de MRSA (36, 26).

Fosfomicina es clasificada en el subgrupo RESERVE propuesto por la OMS. Su consumo de muestra un aumento brusco de más del doble en el año 2011 con respecto al año anterior. El consumo de fosfomicina muestra una tendencia significativa al aumento. Ha sido utilizada durante muchos años en Europa para el tratamiento de Infecciones del Tracto Urinario (ITU) no complicadas, se mantiene activa contra *E.coli* a pesar de que su uso se ha incrementado durante los últimos años. Sin embargo se está observando un aumento de las resistencias entre los años 2003 y 2008 se objetiva un incremento que va de un 2.2% de resistencia en las bacterias productoras de betalactamasas con espectro ampliado a un 21.7% encontrado en 2008 (37).

Entre las limitaciones encontradas está la falta de estudios previos sobre el consumo de antibióticos en el DSCS con los que comparar los resultados obtenidos. Los datos obtenidos

sobre el consumo de subgrupos y principios activos en España así como las DHD en el DSCS han sido extraídos de diferentes bases de datos, lo cual puede influir en la exactitud de los mismos. Tampoco se tiene en cuenta el consumo sin receta oficial por lo que la DHD comparada entre diferentes países infraestima el consumo total español. Con respecto al análisis comparativo de consumo por principios activos en España y en el DSCS, en el caso de España solo se dispone de los datos a partir del año 2014 lo cual dificulta crear conclusiones sobre una tendencia clara en el consumo durante tres años.

El análisis de consumo realizado supone una información muy importante para mejorar la calidad del consumo en dicho departamento ya que permite crear propuestas de cambio así como los aspectos a mejorar o reforzar. Los datos estudiados son datos de muy difícil acceso de los cuales se extraen conclusiones necesarias para promover el uso racional de antibióticos y así evitar el impacto ecológico de algunos de los antibacterianos anteriormente nombrados. Han sido estudiados y analizados los subgrupos y los principios activos más significativos en Atención Primaria consiguiendo una importante visión general del grupo de antibacterianos de uso sistémico. El amplio tamaño muestral y periodo a estudio permiten sacar conclusiones sobre la tendencia de consumo, permitiendo así crear un plan estratégico para abordar una prescripción de calidad en el DSCS.

La monitorización del consumo de fármacos es un punto clave en el control del uso inadecuado de los mismos. Estas acciones deben estar estratégicamente diseñadas y su impacto adecuadamente cuantificado en relación a variaciones cuantitativas y cualitativas del consumo, la respuesta clínica de los pacientes y la prevalencia de resistencias. Tras el estudio realizado podrían surgir diversas líneas de investigación como por ejemplo el análisis detallado en años posteriores sobre la evolución de los principios activos con efecto colateral que han mostrado consumo o tendencias en incremento. Podrían realizarse también investigaciones sobre la correlación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias para valorar el impacto en el DSCS. Existen otros estudios como por ejemplo el uso de antibióticos asociado a la información clínica que aporta una valoración más exacta de los motivos que ocasionan la prescripción de estos fármacos, aunque estos estudios son más difíciles de llevar a cabo. Entre estos se encuentra el estudio de Caminal et al, el cual analiza la indicación de la prescripción de antibióticos. En este estudio se observa además que sólo la mitad de las visitas (56.3%) dan

lugar a un uso apropiado de antibióticos. Confirmando así que la causa más común de uso inapropiado es la prescripción innecesaria (27.9%) (13).

Para reducir la prescripción inadecuada de antibióticos en la comunidad debe recurrirse a intervenciones multifacéticas coordinadas. La auditoría sobre la calidad de prescripción de antibióticos y comunicación a los médicos de los datos de prescripción individuales aumenta la adherencia a las pautas de prescripción y mejora la prescripción global, así pues los datos extraídos de este estudio podrían contribuir en estas auditorías a los profesionales de la salud (38). Asimismo actualmente están en marcha Programas de Optimización de Antibióticos (PROA) por parte de las instituciones sanitarias para lo que es necesario un conocimiento previo del consumo en cada departamento (39). Si bien estos programas están más formalizados a nivel hospitalario hay un creciente interés en la implementación de estos programas en Atención Primaria.

Es necesaria la formación de nuevos médicos concienciados en el problema de las resistencias bacterianas. Pero, ¿lo estamos haciendo? Un 90,16% de los estudiantes encuestados cree que es necesario el empleo de más horas de formación dedicadas al uso racional de antibióticos. Una de las preguntas con mayor porcentaje de fallos es aquella que hace referencia a la finalización o no del tratamiento antibiótico si descubrimos que la etiología no es bacteriana es. Un 21,31% de los encuestados cree que amoxicilina ha dejado de hacer efecto en el tratamiento de las infecciones de vía respiratoria superior. Destaca un desconocimiento en el mecanismo por el cual se crean las resistencias el 24,59% de los estudiantes cree que son causadas por mutaciones en el ADN humano y no bacteriano. Las preguntas sobre mecanismos para evitar la aparición de nuevas resistencias demuestran que es un punto clave a tratar en los futuros profesionales de la salud. A pesar de que generalmente más de la mitad de los alumnos responde correctamente, sigue habiendo un porcentaje alto de errores. Es necesaria la concienciación y la formación en profesionales de la salud para afrontar el grave problema de las resistencias.

CONCLUSIONES

El consumo de antibióticos en el DSCS muestra un consumo cuantitativo elevado de J01 aunque ligeramente por debajo del encontrado en España. Sin embargo en este estudio se han observado datos que implican una falta de calidad en la prescripción de grupos con gran impacto como es el caso de las cefalosporinas, macrólidos y quinolonas. Asimismo, se observa un elevado número de prescripciones de amoxicilina-clavulánico con respecto a penicilinas sensibles a betalactamasa o amoxicilina. Destaca como aspecto positivo una tendencia al aumento en ambos principios activos. Con respecto al consumo europeo el DSCS se sitúa en posición similar a España. La principal amenaza en la actualidad para España y el resto de Europa es el aumento de las cepas enterobacterias gramnegativas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y multirresistentes (7). Los informes de consumo de antibióticos en los diferentes Departamentos de Salud en cada una de las comunidades autónomas son necesarios para la implementación de Programas de Optimización de Antibióticos. La encuesta realizada a los alumnos revela el interés de los estudiantes en dedicar un mayor número de horas en formación y concienciación sobre el uso racional de los antibióticos. Formar médicos concienciados contribuirá sin duda a un necesario cambio radical.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer a la tutora del TFG María José Monedero Mira, médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria en el CS Rafalafena (Castellón), por su apoyo, dedicación y entrega en la realización de este trabajo. Por todas las tutorías y correcciones de las que tanto he aprendido.

Agradecer a Amparo Barreda Aznar y Marian Bonet Dean, responsables de Farmacia de Atención Primaria del DSCS, por hacer posible la realización de este trabajo, por su ayuda y su tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio á., Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farmacia Hospitalaria*. enero de 2012;36(1):33.e1-33.e30.
2. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, A A, I F, et al. Outpatient Antibiotic Use in Europe and Association with Resistance: A Cross-National Database Study. Vol. 365. 2005. 579 p.
3. Masiero G, Filippini M, Ferech M, Goossens H. Socioeconomic determinants of antibiotic use in Europe. Vol. 55. 2010. 469 p.
4. Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. noviembre de 2010;28:4-9.
5. Antibacterial agents in clinical development: an analysis, of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis., Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/EMP/IAU/2017.12). 48 p. Licence:, & CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (2017). Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258965/1/WHO-EMP-IAU-2017.11-eng.pdf?ua=1>
6. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 de diciembre de 2011;66(suppl_6):vi71-7.
7. Molero JM, Hernandez Santiago V. Antibioticos en atención primaria. Como hemos llegado hasta aquí?: Antibiotics in primary care, how did we get here? *AMF*. 2017 Jun;13(6):327-333.

8. Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, de Abajo Iglesias FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985–2000. *Medicina Clínica*. 1 de enero de 2002;118(15):561-8.
9. Simó Miñana J. Utilización de medicamentos en España y en Europa. *Atención Primaria*. junio de 2012;44(6):335-47.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
11. Coenen, S., Goossens, H. Antibiotic treatment failure in primary care. *BMJ: British Medical Journal (Online)*, 2014; 349.
12. Gérvas J. La resistencia a los antibióticos, un problema de salud pública. *Atención Primaria*. 1 de enero de 2000;25(8):589-96.
13. Caminal J, Rovira J. Antibiotic prescription in primary health care: clinical and economic perspectives (Catalonia, Spain). *European Journal of Public Health*. 1 de junio de 2005;15(3):276-81.
14. Butler C, Rollnick S, Pill R, Rapport F, Stott N. Understanding the Culture of Prescribing: Qualitative Study of General Practitioners' and Patients' Perceptions of Antibiotics for Sore Throats. Vol. 317. 1998. 637 p.
15. Zapata-Cachafeiro M, González-González C, Vázquez-Lago JM, López-Vázquez P, López-Durán A, Smyth E, et al. Determinants of antibiotic dispensing without a medical prescription: a cross-sectional study in the north of Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 de noviembre de 2014;69(11):3156-60.
16. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Directorate-General for Communication. Special Eurobarometer 445 "Antimicrobial Resistance"

Report. April 2016. Disponible en :
<http://ec.europa.eu/COMMFrontOffice/PublicOpinion>

17. Malo Sara, José Rabanaque María, Feja Cristina, Jesús Lallana María, Aguilar Isabel, Bjerrum Lars. High Antibiotic Consumption: A Characterization of Heavy Users in Spain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 7 de marzo de 2014;115(3):231-6.
18. Lázaro, E., Oteo, J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2006; 30: 10-19.
19. Memoria de actividades de la AEMPS 2016. :144.
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas informativas - La cooperación entre investigadores, Administración y empresas, clave para ofrecer nuevas alternativas terapéuticas frente a la resistencia a los antimicrobianos, 4/2018. [Consultado 30 Abril 2018] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2018/docs/NI-AEMPS_4-2018-Cooperacion.pdf
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Campaña para el uso prudente de los antibióticos: “Antibióticos: tómatalos en serio”; c 31/10/2017; [Consultado el 15 Abril 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/campannas/campana-antibioticos/home.htm>
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2014.
23. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. 20th list, March 2017. [Consultado 1 Abril 2018]. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1

24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre la asociación Amoxicilina-Ácido Clavulánico; [Última actualización: 13/03/2006]; [Consultado: 2 Marzo 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/Ni_2006-01_amoxicilina.pdf
25. Craig WA. Antibacterial Therapy. In(Goldman L, Ausiello D. Eds) Cecil-Medicine. Philadelphia. Saunders-Elsevier Co. 23th Edition. 2008: 2150-2165
26. Peterson LR. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 de enero de 2005;11:4-16.
27. Camara J, Serra J, Ayats J, Bastida T, Carnicer-Pont D, Andreu A, et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 de agosto de 2012;67(8):1858-60.
28. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, Perez-Cano R, Pascual A. Epidemiological and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in non-hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1089-1094.
29. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:455-8.
30. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricard A, Pallarés R, Liñares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:53-8.
31. Lázaro E, Montero D. Uso de antibióticos en España. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (AEMPS) 2010.

32. Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Campos J, and Spanish EARSS Group. Trends in antimicrobial resistance in 1.968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001- Decreasing penicillin-resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5571-5577.
33. Pajares JM, Gisbert JP. *Helicobacter pylori*: its discovery and relevance for medicine. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* [Internet]. octubre de 2006 [citado 26 de abril de 2018];98(10). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082006001000007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
34. Pallarés Querol M, Pallarés Sanz y Cols. Levofloxacin. Una fluoroquinolona de tercera generación. *Atención Farmacéutica* 1999; 1(1):45-56.
35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa: Moxifloxacino (Actira®, Proflox®, Octegra®): Riesgo de alteraciones hepáticas y reacciones cutáneas graves; [Última actualización: 21/02/2008]; [Consultado: 10 Abril 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/NI_2008-04_moxifloxacino.pdf
36. Zervos M, Hershberger E, Nicolau DP, et al. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991–2000. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1643–8
37. Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martínez-Ruiz R, et al. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomicin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 de octubre de 2009;64(4):712-7
38. Hernández-Santiago V, Marwick CA, Patton A, Davey PG, Donnan PT, Guthrie B. Time series analysis of the impact of an intervention in Tayside, Scotland to reduce primary

- care broad-spectrum antimicrobial use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. agosto de 2015;70(8):2397-404.
39. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Indicadores de Proceso y Estructura Programas PROA; [Última actualización: 4/17]; [Consultado 5 Marzo 2018]. Disponible en: http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/indicadores_de_procesos_y_estructura_programas_proa.pdf
40. Lv Bing, Zhou Zhongliang, Xu Guiping, Yang Dingkun, Wu Lina, Shen Qian, et al. Knowledge, attitudes and practices concerning self-medication with antibiotics among university students in western China. *Tropical Medicine & International Health*. 18 de junio de 2014;19(7):769-79.
41. Scaioli G, Gualano MR, Gili R, Masucci S, Bert F, Siliquini R. Antibiotic Use: A Cross-Sectional Survey Assessing the Knowledge, Attitudes and Practices amongst Students of a School of Medicine in Italy. *PLOS ONE*. 1 de abril de 2015;10(4):e0122476.
42. Shazia Jamshed, Ramadan Elkalmi, Kingston Rajiah, Abdul Kareem Al-Shami, Siti Hadijah Shamsudin, Mohammad Jamshed Siddiqui, et al. Understanding of antibiotic use and resistance among final-year pharmacy and medical students: a pilot study. *J Infect Dev Ctries*. 11 de junio de 2014;8(06). Disponible en: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/24916878>
43. Gómez J, García-Vázquez E, Bonillo C, Hernández A, Bermejo M, Canteras M. Autovaloración sobre prescripción de antibióticos en un hospital universitario. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2018;36(4):507-10.

ANEXOS

Tabla 1. Datos de consumo por subgrupos en el Departamento de salud de Castellón. Se incluye el consumo en DHD durante 2010-2016, la tendencia de consumo, el promedio anual de cambio durante el periodo a estudio, el porcentaje de aumento en el año 2016 con respecto al año 2010. Así como la existencia de tendencia significativa al aumento. El máximo y el mínimo valor de consumo están marcados en rojo y en verde respectivamente.

Subgrupo	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	% J01	Tendencia 2010-2016	Promedio anual de cambio 2010-2016	Aumento relativo 2016 respecto 2010	Significación estadística
J01A	0,57	0,59	0,6	0,55	0,5	0,54	0,6	3,03%		0,005	5,26%	NS
J01C	10,24	10,89	10,4	10,39	11,38	12,41	12,08	59,59%		0,307	25%	S
J01D	1,93	1,96	1,85	1,79	1,74	1,79	1,97	10,00%		0,007	2,07%	NS

J01E	0,22	0,23	0,21	0,21	0,19	0,2	0,21	1,13%		-0,002	-4,55%	NS
J01F	2,16	2,2	1,96	1,85	2,14	2,41	2,45	11,60%		0,048	13,43%	NS
J01G	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,05%		0	0%	NS
J01M	2,26	2,43	2,27	2,09	2,05	2,22	2,18	11,89%		-0,013	-3,54%	NS
J01R	0,08	0,08	0,08	0,08	0,04			0,37%		-0,007	-	-
J01X	0,42	0,42	0,45	0,44	0,41	0,37	0,36	2,20%		-0,01	-14,29%	NS

Fig. 10. Representación del consumo global de antibacterianos de uso sistémico durante 2010-2016

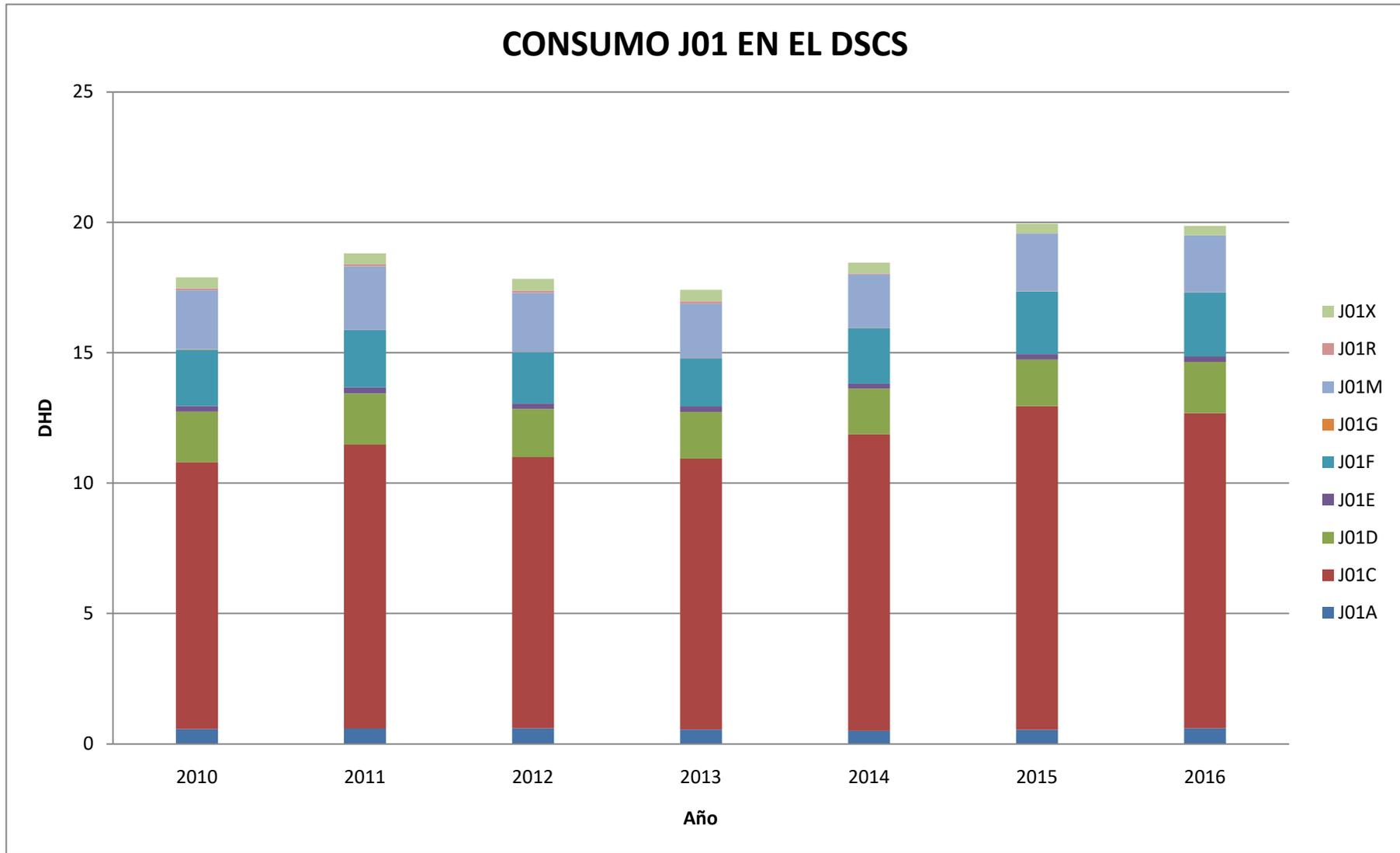


Tabla 2 Datos de consumo de los principios activos más representativos del subgrupo J01C en el Departamento de salud de Castellón. Se incluye el consumo en DHD durante 2010-2016, la tendencia de consumo, el consumo relativo (%) respecto al subgrupo J01C, el promedio anual de cambio durante el periodo a estudio (DHD), el porcentaje de aumento en el año 2016 con respecto al año 2010. Así como la existencia de tendencia significativa al aumento. El máximo y el mínimo valor de consumo están marcados en rojo y en verde respectivamente.

Principio activo	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	% J01C	Tendencia 2010-2016	Promedio anual de cambio 2010-2016	Aumento relativo 2016 respecto 2010	Significación estadística
AMOXICILINA	2,93	3,35	3,49	3,71	4,23	4,8	4,77	34.64%		0.307	+62.8%	S
AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	7,08	7,29	6,64	6,43	6,84	7,29	6,98	62.5%		-0,017	-1.41%	NS
PENICILINAS SENSIBLES A BETALACTAMASA	0,09	0,12	0,12	0,11	0,13	0,15	0,16	5,7%		+0.01	+77.8%	S

Tabla 3. Datos de consumo de las cefalosporinas más representativas en el Departamento de Salud de Castellón. Se incluye el consumo en DHD durante 2010-2016, la tendencia de consumo, el consumo relativo (%) respecto al subgrupo J01C, el promedio anual de cambio durante el periodo a estudio (DHD), el porcentaje de aumento en el año 2016 con respecto al año 2010. Así como la existencia de tendencia significativa al aumento. El máximo y el mínimo valor de consumo están marcados en rojo y en verde respectivamente.

Principio activo	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	% J01D	Tendencia 2010-2016	Promedio anual de cambio 2010-2016	Aumento relativo 2016 respecto 2010	Significación estadística
CEFIXIMA	0,32	0,31	0,24	0,22	0,12	0,1	0,11	9.85%		-0,035	-65.63%	S
CEFUROXIMA	1,14	1,22	1,2	1,23	1,32	1,37	1,56	69.1%		0,07	36.84%	S
CEFDITORENO	0,41	0,37	0,36	0,3	0,28	0,29	0,29	17.49%		-0,02	- 29.27%	S

Tabla 4. Datos de consumo de azitromicina y claritromicina en el Departamento de Salud de Castellón. Se incluye el consumo en DHD durante 2010-2016, la tendencia de consumo, el consumo relativo (%) respecto al subgrupo J01C, el promedio anual de cambio durante el periodo a estudio (DHD), el porcentaje de aumento en el año 2016 con respecto al año 2010. Así como la existencia de tendencia significativa al aumento. El máximo y el mínimo valor de consumo están marcados en rojo y en verde respectivamente.

Principio activo	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	% J01F	Tendencia 2010-2016	Promedio anual de cambio 2010-2016	Aumento relativo 2016 respecto 2010	Significación estadística
AZITROMICINA	1,02	1,1	1,05	1,07	1,13	1,35	1,45	53.66%		0.072	42.16%	S
CLARITROMICINA	0,89	0,85	0,69	0,61	0,84	0,9	0,82	36.76%		-0.012	-7.87%	NS

Tabla 5. Datos de consumo de quinolonas antibacterianas en el Departamento de salud de Castellón. Se incluye el consumo en DHD durante 2010-2016, la tendencia de consumo, el consumo relativo (%) respecto al subgrupo J01C, el promedio anual de cambio durante el periodo a estudio (DHD), el porcentaje de aumento en el año 2016 con respecto al año 2010. Así como la existencia de tendencia significativa al aumento. El máximo y el mínimo valor de consumo están marcados en rojo y en verde respectivamente.

Principio activo	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	% J01M	Tendencia 2010-2016	Promedio anual de cambio 2010-2016	Aumento relativo 2016 respecto 2010	Significación estadística
NORFLOXACINO	0,11	0,1	0,11	0,12	0,12	0,12	0,12	5.16%		0.002	9.1%	S
CIPROFLOXACINO	0,87	0,94	0,9	0,79	0,78	0,79	0,79	37.76%		-0,013	-9.2%	S
LEVOFLOXACINO	0,89	0,99	0,97	0,93	0,96	1,14	1,1	44.94%		0,035	23.6%	S
MOXIFLOXACINO	0,35	0,37	0,27	0,23	0,18	0,17	0,15	10.52%		-0,033	-57.14%	S

Tabla 6. Datos de consumo en DHD de los principios activos estudiados, incluye valores como la media, los valores máximos y mínimos de consumo, la desviación estándar, el promedio anual de cambio o el p-valor (estudio sobre la tendencia del consumo si $p \leq 0.05$ existe una tendencia al aumento).

	Amoxicilina	Amoxi+clavulánico	PSB	Azitromicina	Cefditoreno	Cefuroxima	Ciprofloxacino	Claritromicina	Fosfomicina	Levofloxacino	Moxifloxacino	Norfloxacino
MEDIA (DHD)	3,90	6,94	0,13	1,17	0,33	1,29	0,84	0,80	0,22	1,00	0,25	0,11
VALOR MÁXIMO (DHD)	4,8	7,29	0,16	1,45	0,41	1,56	0,94	0,9	0,27	1,14	0,37	0,12
VALOR MÍNIMO (DHD)	2,93	6,43	0,09	1,02	0,28	1,14	0,78	0,61	0,05	0,89	0,15	0,1
RANGO (DHD)	1,87	0,86	0,07	0,43	0,13	0,42	0,16	0,29	0,22	0,25	0,22	0,02
D. ESTÁNDAR	0,721	0,323	0,02	0,165	0,051	0,141	0,065	0,109	0,079	0,091	0,088	0,008
PROM ANUAL DE CAMBIO (DHD)	0,307	-0,017	0,01	0,072	-0,02	0,07	-0,013	-0,012	0,037	0,035	-0,033	0,002
p-valor	0	0,959	0,004	0,01	0,004	0,003	0,038	0,952	0,033	0,037	0,001	0,037

Tabla 7. Datos de consumo en DHD de los subgrupos estudiados, incluye valores como la media, los valores máximos y mínimos de consumo, la desviación estándar, el promedio anual de cambio, el p-valor (estudio sobre la tendencia del consumo si $p \leq 0.05$ existe una tendencia al aumento) o el porcentaje de consumo relativo respecto al total de prescripciones encontradas de J01.

	J01A	J01C	J01D	J01E	J01F	J01G	J01M	J01R	J01X
MEDIA (DHD)	0,56	11,11	1,86	0,21	2,17	0,01	2,21	0,07	0,41
VALOR MÁXIMO (DHD)	0,6	12,41	1,97	0,23	2,45	0,01	2,43	0,08	0,45
VALOR MÍNIMO (DHD)	0,5	10,24	1,74	0,19	1,85	0,01	2,05	0,04	0,36
RANGO (DHD)	0,1	2,17	0,23	0,04	0,6	0	0,38	0,04	0,09
D. ESTÁNDAR	0,034	0,805	0,086	0,012	0,202	0	0,117	0,018	0,034
PROM ANUAL DE CAMBIO (DHD)	0,005	0,307	0,007	-0,002	0,048	0	-0,013	-0,007	-0,01
PORCENTAJE	3,03 %	59,75 %	10,01 %	1,13 %	11,65 %	-	11,91 %	0,39 %	2,20 %
p-valor	0,62	0,016	0,55	0,109	0,231	-	0,212	0	0,061

Tabla 8. Encuesta realizada a los alumnos de 6º de medicina en la UJI, se muestra el porcentaje de respuestas afirmativas seguido del porcentaje de respuestas negativas. Las preguntas están clasificadas según temática.

Pautas de tratamiento antibiótico	VERDADERO %	FALSO %
1. Una vez iniciado el tratamiento antibiótico, hay que finalizarlo, aunque se compruebe que la etiología no es bacteriana.	50,82	49,18
2. Los antibióticos de amplio espectro suelen ser más eficaces y tener menos efectos secundarios que los de espectro reducido pero su coste es mayor.	8,20	91,80
3. El tratamiento con antibióticos puede eliminar todas las bacterias sensibles.	67,21	32,79
4. Los antibióticos no están indicados para el tratamiento de la gripe.	96,72	3,28
5. Amoxicilina ha dejado de hacer efecto en el tratamiento de las Infecciones de vía respiratoria superior.	21,31	78,69
Venta de antibióticos	VERDADERO %	FALSO %
6. La ley prohíbe la venta de antibióticos sin receta en España.	77,05	22,95
Resistencias bacterianas	VERDADERO %	FALSO %
7. La resistencia cruzada es el fenómeno por el cual un microorganismo que se ha hecho resistente a un fármaco empleado para combatirlo, se vuelve resistente a varios otros a los que ha sido expuesto con anterioridad.	67,21	32,79
8. La resistencia a los antimicrobianos es causada por mutaciones en el ADN humano debido al uso excesivo e inapropiado de antibióticos.	24,59	75,41
9. Las vacunas ayudan a reducir la aparición de las resistencias bacterianas.	27,87	72,13
10. Para resolver el problema de la resistencia bacteriana es imprescindible el desarrollo de nuevos antibióticos.	36,07	63,93
Formación académica	SÍ %	NO %
11. ¿Crees que es necesario emplear más horas de formación universitaria dedicadas al uso racional de antibióticos?	90,16	9,84
Autoconsumo de antibióticos	SÍ %	NO %
12. ¿Has consumido alguna vez antibióticos sin receta médica?	37,70	62,30
13. ¿Alguna vez has incumplido la pauta antibiótica porque te encontrabas mejor?	31,15	68,85

